Șerban Țovaru
Mihaela Țovaru
Mariana Costache
Federica Demarossi

Medicină și patologie orală

volumul I

Med Q Publishing

Medicină și patologie orală

Șerban Țovaru
Mihaela Țovaru
Mariana Costache
Federica Demarossi

Med Q Publishing

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Medicină și patologie orală / Șerban Țovaru, Mihaela Țovaru, Mariana Costache, Federica Demarossi. - București : Q Med Publishing, 2008-
2 vol.
ISBN 978-973-88553-6-6
Vol. 1. - 2008. - Bibliogr. - Index. - ISBN 978-973-88795-0-8

I. Țovaru, Șerban
II. Țovaru, Mihaela
III. Costache, Mariana
IV. Demarossi, Federica

616.31

© 2008 Q Med Publishing

Q Med Publishing S.R.L., București
Sector 1, Șos. Nordului, nr. 62, parter, ap. 0-1, 014104

Execuție grafică a ilustrațiilor: Luciana Lungu
Graphic designer: Irina Caraivan
Coperta: Irina Caraivan, Dr. Octavian Făgăraș

Toate drepturile aparțin Q Med Publishing SRL. Această lucrare este protejată prin lege. Orice valorificare a acesteia fără acordul expres al editurii va fi pedepsită conform legii. Acest lucru este valabil în cazul multiplicărilor, traducerilor, ecranizărilor și a salvării și prelucrării în format electronic. Reproducerea integrală sau parțială a textului, tabelelor sau figurilor din această carte este posibilă numai cu acordul prealabil al editurii. Drepturile de distribuție aparțin în exclusivitate editurii.

ISBN 978-973-88553-6-6

Tipărit în România - Tipografia Herris Print

Med Publishing

COD CNCSIS 304

Dedic această carte memoriei tatălui meu Dr.Aurelian Țovaru,
a cărui competență profesională și integritate morală mi-au servit drept ghid
de-a lungul întregii mele vieți.

Aduc pe această cale mulțumiri domnului Conf. Dorel Radu pentru sugestiile deosebit de utile în redactarea capitolului de Imunologie. De asemenea, aduc mulțumiri colaboratoarei mele, Dr. Ioanina Pârlătescu pentru efortul constant depus în redactarea acestei cărți.

Cuvânt introductiv

Al Prof. Dr.Henry Szpirglas, Paris

Acestă carte destinată învățământului în patologia mucoasei bucale în cadrul procesului de formare al medicilor dentiști și chirurgi maxilo-faciali se înscrie în mod indubitabil în concepția medicală a rolului lor în afara afecțiunilor odontale sau ale maxilarelor.

Această carte ar trebui să contribuie la evoluția acestei discipline spre includerea Medicinii Orale în zone unde și alte specialități medicale deja există. Cartea introduce această ramură medicală de patologie, prin excelență clinică în zonele științelor fundamentale cum ar fi de exemplu cancerologia. Viitorul va confirma sau nu aceste noi abordări iar această deschidere spre viitor obligă cititorul să participe la efortul de cercetare. Dincolo de aceste speculații semantice, Medicina Orală este o specialiatate în care se regăsesc cu aceeași pasiune de practicieni cu orizonturi variate dermatologi, ORL-iști, chirurgi maxilo-facili și implicit din ce în ce mai mulți stomatologi. Astfel, această carte va deveni utilă, dacă nu chiar indispensabilă tuturor acestor specialiști.

La jumătatea distanței între un manual de studii profesionale și un tratat științific exhaustiv, această lucrare beneficiază de experiența unui clinician cu o lungă practică spitalicească în România dublată și de o lungă colaborare și activitate în Serviciul de Stomatologie și Chirurgie Maxilo-Facială din institutul nostru. De menționat că autorul a beneficiat de o specializare intensivă în Serviciul de Medicină Orală și Oncologie al Institutului de Stomatologie din Paris. Am avut oportunitatea, aș spune norocul să creez acest departament în urmă cu 40 de ani încurajat de Prof. P. Cernea într-un moment în care el însuși susținea activitatea Societății Balcanice de Stomatologie în calitate de președinte, societate care ulterior avea să devină Asociația Stomatologică Internațională.

Această scurtă evocare a trecutului ne aduce aminte de legăturile de confraternitate și prietenie deja stabilite între maestrul meu Prof. Cernea și Prof. Valerian Popescu; este pentru mine o onoare să prelungesc astăzi această relație privilegiată franco-română cu Dr. Șerban Țovaru.

Doresc ca această carte să înscrie stomatologia românească în noul peisaj medical european și îi adresez Dr. Șerban Țovaru felicitările mele prietenești.

Dr. Henry Szpirglas
Profesor Onorific al Institului de Stomatologie
Spitalul Salpetriere-Paris

Prefață
la Ediția I

Prezentul curs, primul de acest fel din literatura medicală românească, se adresează atât studenților cât și medicilor stomatologi, el constituind suma unor cunoștinte de bază în acest domeniu.

Structura sa a avut în vedere continutul altor cursuri similare, universitare și postuniversitare apărute în diferite țări (Franța, Israel, Statele Unite).

Ponderea data diverselor capitole a fost judecata în funcție de frecventa diferitelor afecțiuni, așa cum este întâlnită în practica clinică și asa cum se presupune ca vor fi întâlnite și de către medicul stomatolog. O importanță particulară a fost acordată patologiei premaligne și carcinomului incipient de mucoasă, având în vedere rolul deosebit de important al medicului stomatolog în depistarea acestor afecțiuni.

Ca surse bibliografice au fost folosite materialele metodologice ale O.M.S. sau ale altor foruri stiințifice internaționale, precum și anumite lucrări considerate „clasice" în domeniu. Terminologia introdusă precum și diferitele clasificări au fost cele propuse de aceasta. Materialele au fost actualizate cu date recente apărute în revistele de specialitate.

Problemele de terapeutică au fost detaliate numai în cazul afecțiunilor al căror tratament este de competența medicului stomatolog. În restul situațiilor au fost expuse numai principii generale de tratament.

Ca orice început, prezentul curs trebuie extins și îmbunătățit în timp. De aceea orice observații, sugestii și critici sunt binevenite, ele contribuind astfel la continuarea și perfecționarea acestui început.

București
Ianuarie 1999

Autorul

Prefață
la Ediția a II-a

Prezenta carte este o nouă ediție revizuită, aprofundată și ilustrată a precendei lucrări Patologie Medicală Stomatologică apărută în 1999 ca o ediție „de urgență", dat fiind lipsa oricărei cărți în literatura română. Impactul avut în lumea stomatologică atât în nivelul studenților cât și a medicilor, numeroaselor lor sugestii, precum și trecerea timpului aproape m-au obligat să o reiau, să o regândeasc și să o refac la un alt nivel.

Pentru o abordare mai aprofundată a conținutului am cerut am cerut colaborarea unor colegi din alte specialități conexe, care au avut amabilitatea să redacteze sau să refacă anumite capitole din acest tratat. De asemenea, am cerut sprijinul unei edituri cu 60 de ani de experiență în stomatologie, care să poată răspunde acestor exigențe.

Am considerat necesar să trec în revistă o serie de noțiuni de histologie, ultrastructură, imunologie și biologie orală foarte importante pentru înțelegerea fiziopatologiei maladiilor expuse în continuare.

Conținutul cărții a fost structurat conform domeniului de cuprindere a specialității, definit de Societatea Britanică de Medicină Orală și adoptat de Direcția de Educație și Cultură a Uniunii Europene astfel : „aceea specialitate a stomatologiei care se ocupă de sănătatea și calitatea vieții pacienților cu afecțiuni acute, cronice sau recidivante legate de afecțiunile medicale ale cavității orale și regiunii faciale. Este o specialitate clinică și academică care se dedică investigațiilor, diagnosticului, tratamentului și cercetării în domeniul afecțiunilor medicale ale gurii precum și manifestărilor orale și maxilo-faciale ale afecțiunilor generale. Acestea includ afecțiuni dermatologice, gastrointestinale, reumatologice și hematologice precum și afecțiunile autoimune sau legate de imunodeficiențe, afecțiunile neurologice și psihice".

Multiplele manifestări bucale ale acestor afecțiuni fac ca medicii stomatologi să fie tot mai des solicitați pentru îngrijirea acestor bolnavi o data cu evoluția și diversificarea patologiei. Pe de altă parte, multe din aceste afecțiuni pot debuta sau pot evolua numai la nivelul cavității bucale sau regiunii oro-maxilo-faciale. Astfel, medicii stomatologi vor fi primii care le vor sesiza iar rolul lor devine primordial în depistarea precoce a unor astfel de afecțiuni.

În același timp, prezenta carte își propune a fi un ghid în acest domeniu și pentru medicii de alte specialități care se confruntă de multe ori cu manifestări stomatologice în domeniul lor de activitate. Tuturor acestor colegi le dedic efortul și solicitudinea mea.

București
Iunie 2008

Autorul

Cuprins

Capitolul I
Morfologia normală, histologia și ultrastructura mucoasei bucale 1
Șerban Țovaru

Capitolul II
Imunologia mucoasei bucale – O trecere în revistă 33
Șerban Țovaru

Capitolul III
Leziunile clinice și histopatologice ale mucoasei
Variante anatomice și modificări de etiologie necunoscută ale cavității bucale 67
Șerban Țovaru

Capitolul IV
Leziuni cu potențial de malignizare și precancerul mucoasei bucale 89
Șerban Țovaru

Capitolul V
Debutul carcinomului de mucoasă
Date biologice și clinice 115
Șerban Țovaru

Capitolul VI
Chemoprevenția 145
Ioanina Pârlătescu

Capitolul VII
Lichenul plan bucal 151
Mihaela Țovaru

Capitolul VIII
Dermatozele buloase autoimmune 171
Mihaela Țovaru

Capitolul IX
Manifestări alergice în stomatologie 189
Șerban Țovaru

Capitolul X
Aftele bucale cronice recidivante, aftoza, maladia Behçet 215
Șerban Țovaru

Capitolul XI
Granulomatozele oro-faciale 235
Mihaela Țovaru

Morfologia normală, histologia și ultrastructura mucoasei bucale

Mucoasa bucală face parte din structurile epiteliale ale corpului. Ea aparține atât embriologic, cât și morfofuncțional, mucoasei tubului digestiv, fiind formată dintr-un epiteliu pavimentos stratificat, așezat pe un corion. Ea formează o barieră între mediul extern și structurile interne ale corpului, pregătind astfel o importantă funcție de protecție împotriva noxelor chimice, fizice și biologice ce ar putea afecta organismul. Ca prim segment al aparatului digestiv („aparatul de import al materiei", cum l-a denumit Fr. Rainer), cavitatea bucală va trebui să facă față acestor solicitări.

I. Aspectul macroscopic al mucoasei bucale

Mucoasa bucală acoperă structurile anatomice profunde, tapițând cavitatea bucală. Se întinde atât pe părțile dure, cât și pe părțile moi vecine, mușchi, spații topografice, țesut celulo-grăsos. Uneori mucoasa bucală constituie singură pereții unor spații topografice (loji), de ex. loja sublinguală, recesus-ul lojii submandibulare. Se continuă posterior cu mucoasa faringiană, în exterior cu tegumentele fetei. Joncțiunea cutaneo-mucoasă se face de-a lungul unei zone cu aspect particular – roșul de buză. Mucoasa bucală prezintă anumite particularități morfologice, în funcție de diferitele zone topografice ale cavității bucale.

1. Gingia

Mucoasa gingivală se subîmparte în mai multe zone:

- *marginea gingivală liberă* sau gingia marginală este porțiunea situată deasupra procesului alveolar, care se inseră pe suprafața dinților. La acest nivel, ea dă naștere unei structuri specializate de inserție numite fundul de sac gingival.
- *gingia fixă* este porțiunea de mucoasă care acoperă procesul alveolar propriu-zis. Are o culoare roz-pal, un aspect punctat („în coajă de portocală") și este keratinizată. La acest nivel mucoasa nu prezintă corion, iar epiteliul este strâns conectat cu periostul (Fig. 1).

Spre baza procesului alveolar mucoasa devine laxă și se răsfrânge spre zonele vecine. Această porțiune poartă numele de *mucoasa gingivală mobilă,* ea nemaifiind fixată de periost. Ea este subțire, bogat vascularizată, de culoare mai închisă decât gingia fixă. Mucoasa mobilă se continuă cu mucoasa fundului de sac vestibular. (Fig. 2)

Figura 1. Gingia fixă.

Figura 2. Mucoasa gingivală mobilă și fundul de sac vestibular.

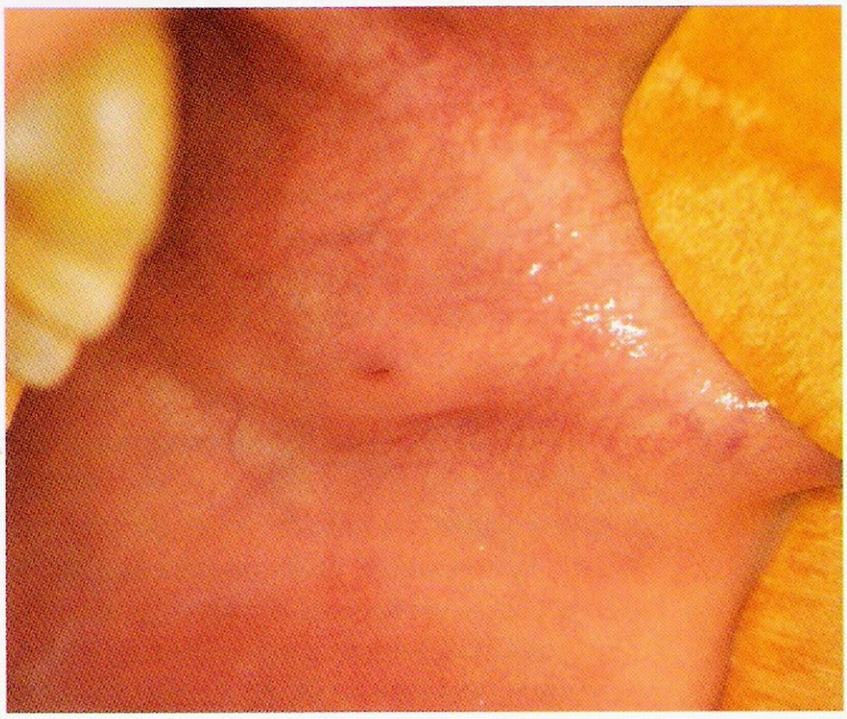


Figura 3. Papila canalului Stenon.

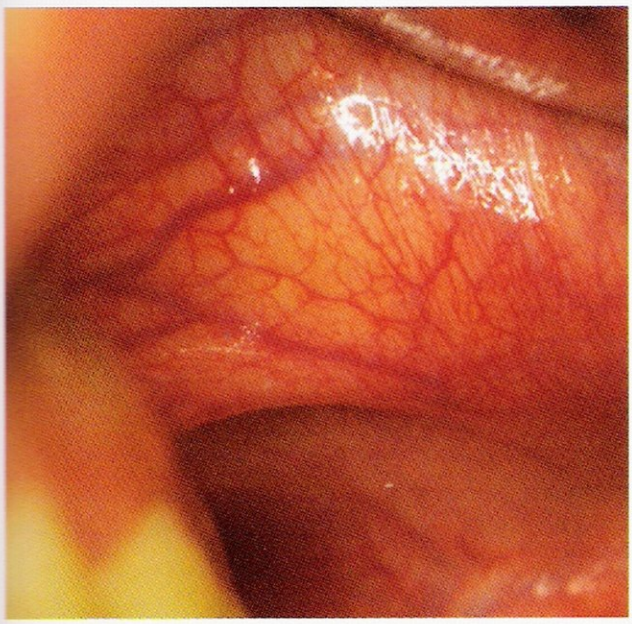


Figura 4. Ramificațiile arterei și venei bucale văzute prin transparența mucoasei.

2. Mucoasa jugală și labială

Mucoasa jugală acoperă fața internă, bucală, a obrazului, ea acoperă mușchiul buccinator, dublând astfel peretele intern al lojii geniene. Mucoasa jugală este suplă, mobilă, separată de mușchiul buccinator printr-un strat de țesut conjunctiv lax care se continuă cu submucoasa sau corionul.

Mucoasa jugală are o culoare roz pal, bogat vascularizată prin ramuri din artera bucală și anastomozele sale (a. facială, a. mentonieră, a. infraorbitară etc). Pe suprafața sa se poate observa uneori un pliu de țesut de-a lungul planului de ocluzie numit *linia albă jugală*. Ea poate fi mai mult sau mai puțin proeminentă, uneori keratinizată. Linia albă jugală reprezintă o adaptare funcțională la solicitările masticatorii.

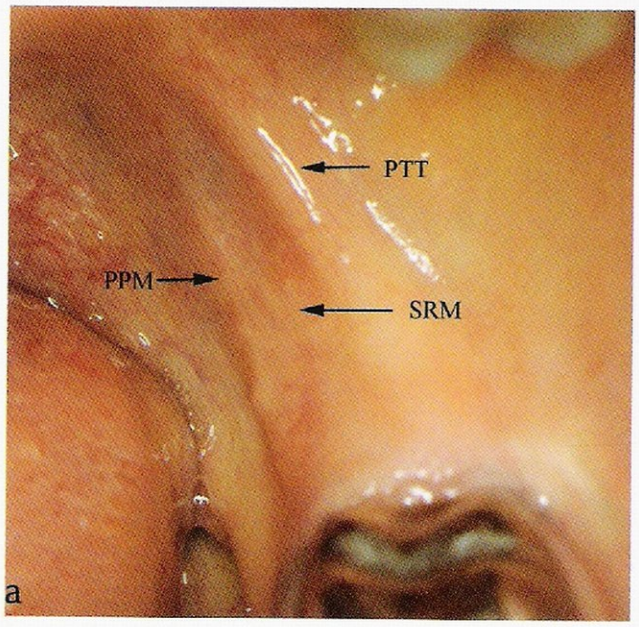
Deasupra liniei albe jugale, în dreptul molarului de 12 ani, se observă o proeminență de dimensiuni variabile, 4-7 mm diametru, numita *papila canalului Stenon*; este locul său de deschidere în cavitatea bucală. Uneori ea poate fi foarte proeminentă. (Fig. 3)

Anterior de ea se poate observa în grosimea mucoasei un mănunchi de vase (arteriole și venule) care constituie *ramificațiile terminale ale arterei bucale* (Fig. 4). Anterior, mucoasa bucală se continuă fără o limită de demarcație netă cu mucoasa buzelor.

Mucoasa labială acoperă musculatura buzelor, între mucoasă și musculatură există numeroase glande salivare mici (accesorii), care bombează atunci când buza este răsfrantă în afară. Uneori mucoasa labială este abundent reprezentată, formând un contur suplimentar paralel cu roșul de buză ce dă aspectul de „buză dublă" sau prolaps labial. Mucoasa comisurală, spre deosebire de restul mucoasei labiale, este fixă pe planul muscular subacient (*modiolul comisural*).

Frenul buzei superioare și inferioare. Sunt două plici de mucoasă cu structură fibroasă ce unesc buzele cu procesul alveolar.

Posterior, mucoasa jugală se continuă cu *mucoasa regiunii retromolare*, numită și *comisura intermaxilară*. La acest nivel, atunci când gura este larg deschisă se observa una, alteori două plici verticale. Cea laterală sau externă este ridicată de fasciculul intern (sau tendonul intern) al mușchiului temporal, care uneori se inseră foarte jos, până aproape de trigonul retromolar. Cea medială sau internă este ridicată de ligamentul pterigomandibular, rafeu fibros pe care se inseră anterior mușchiul buccinator,



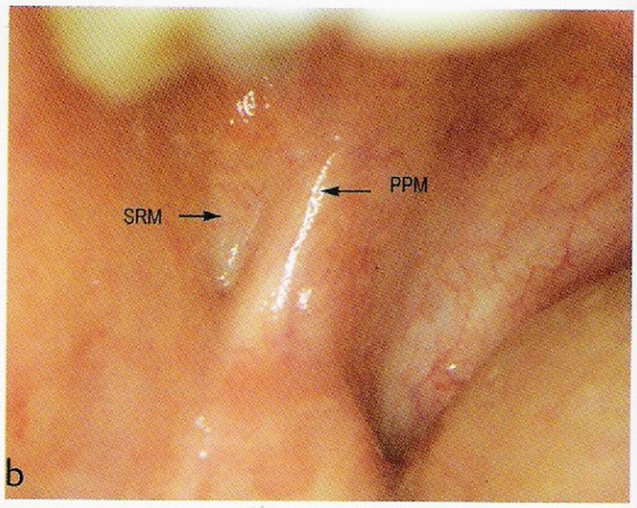


Figura 5 (a și b). Regiunea retromolară în două variante anatomice; PPM: plica pterigomandibulară, SRM: șanțul retromolar, PTT: plica tendonului temporal.

iar posterior mușchiul constrictor superior al faringelui (fasciculul pterigo mandibular). Și aspectul său este extrem de variabil, uneori foarte proeminent, alteori foarte șters. Între cele două plici mucoase se observă un șanț vertical șters, ce urcă aproximativ până la jumătatea distanței dintre cele două maxilare, numit *șanț retromolar* (Fig. 5). Postero-medial, mucoasa retromolară se continuă cu mucoasa regiunii tonsilare.

3. Mucoasa regiunii tonsilare

Acoperă fosa tonsilară delimitată anterior de *pilierul anterior* amigdalian sau arcul palato-glos, iar posterior de *pilierul posterior* amigdalian, numit și arc palato-faringian. Inferior, fosa tonsilară este formată din dorsul limbii în porțiunea sa posterioară. Între aceste trei formațiuni se observă amigdala palatină, de formă și mărime variabile, 1–4 cm diametru, ovalară, alungită, cu suprafața mai mult sau mai puțin netedă, prezentând niște adâncituri numite *cripte*.

Amigdala palatină este formată dintr-un abundent țesut limfoid. Mucoasa regiunii tonsilare este de culoare mai închisă decât restul mucoasei bucale.

4. Orofaringele

Este vizibil posterior pe pilierii amigdalieni. Mucoasa sa acoperă mușchii faringieni, este de culoare roz închis și conține acumulări de țesut limfoid în corion, fapt care face ca suprafața sa să fie uneori boselată.

5. Limba

Este un organ specializat cu multiple funcții: masticație, deglutiție, gust, vorbire etc.

Mucoasa linguală acoperă o structură musculară complexă. Aspectul său este diferit pe fața dorsală în comparație cu fața ventrală.

Fața dorsală (Fig. 6) prezintă un aspect mat, rugos, datorită prezenței pe suprafața ei a numeroaselor papile care prezintă un grad variabil de keratinizare. Putem observa papilele filiforme subțiri și alungite, papilele fungiforme rotunjite, 1–2 mm diametru, cu o culoare roșu mai închis, diseminate ici-colo printre papilele filiforme. La limita celor 2/3 anterioare cu 1/3 posterioare se observă papilele circumvalate, dispuse în forma de V cu vârful posterior. Ele sunt în număr de 8–10, dispuse

în două linii ce formează V-ul lingual. Numeroși muguri gustativi se află în mucoasa acestor papile. La vârful V-ului lingual se deschide *foramen caecum*, vestigiu al canalului tireoglos. Uneori el se prezintă ca un fund de sac, alteori ca un canal permeabil. Pe marginile limbii, în porțiunea mijlocie, se observă *papilele foliate*, mici fisuri verticale paralele între ele, care conțin în grosime muguri gustativi. Printre papilele foliate și posterior de ele, spre plica gloso-amigdaliană, se pot observa uneori mici mase rotunjite, proeminente, ce sunt date de foliculii limfatici ai *amigdalei linguale*. Acești foliculi (noduli limfatici) pot fi observați uneori și pe fața dorsală a limbii în 1/3 posterioară. Fața dorsală a limbii prezintă în general un aspect uniform. Uneori însă ea este fisurată, plicaturată, aspect numit *limbă fisurată*.

Fața ventrală a limbii prezintă o mucoasă foarte subțire, relativ transparentă, prin grosimea căreia se pot observă frecvent venele sublinguale situate în submucoasă paralel cu marginile limbii. Pe linia mediană, mucoasa lingual formeaza *frenul lingual* – plica subțire de mucoasă ce unește fața ventrală a limbii cu planșeul bucal. Ea poate prezenta o grosime variabilă. Când este gros sau scurt, frenul lingual poate limita miscările limbii. La baza frenului limbii, de o parte și alta, pe planșeul bucal, se observă *carunculele sublinguale*, orificiile de deschidere ale canalului Warthon (Fig. 7).

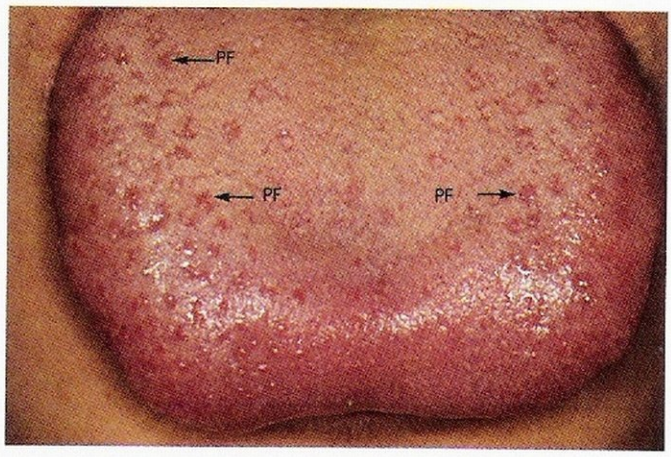


Figura 6. Fața dorsală a limbii cu papilele fungiforme (PF).

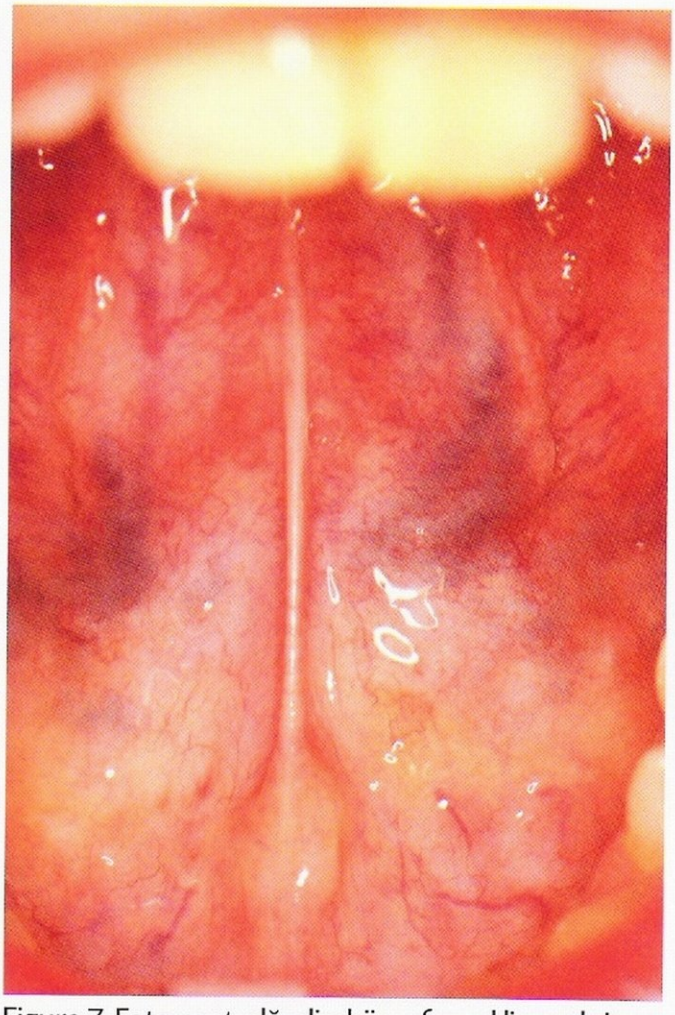


Figura 7. Fața ventrală a limbii cu frenul lingual și carunculele sublinguale. Prin transparență se văd venele sublinguale.

6. Planșeul bucal

Prezintă o mucoasa fină, foarte subțire, care acoperă multiple structuri anatomice din profunzime. Anterior, mucoasa planșeului se continuă dintr-o parte în alta a liniei mediane, separate doar uneori de frenul limbii. Ea formează la acest nivel peretele superior al lojii glandei sublinguale și se continuă lateral cu mucoasa alveolară mandibulară. Pe suprafața mucoasei planșeului, în cele 2/3 anterioare, se observă o plică mai mult sau mai puțin proeminentă, numită *plica sublinguală*. Ea este ridicată de canalul Warthon și de glanda sublinguală pe care o intersectează (Fig. 8 a și b).

În 1/3 posterioară, planșeul lingual se îngustează foarte mult, devenind practic un șanț (sau chiar un spațiu virtual), numit *șanțul paralingual*. El se termină posterior la plica gloso amigdaliană. Mucoasa sa este subțire; se continuă medial cu mucoasa feței ventrale a limbii, iar lateral cu mucoasa procesului alveolar mandibular din drepul molarilor 2 și 3. La acest nivel mucoasa șanțului paralingual formează singură peretele superior al lojii glandei submandibulare (recesus–ul lojii).

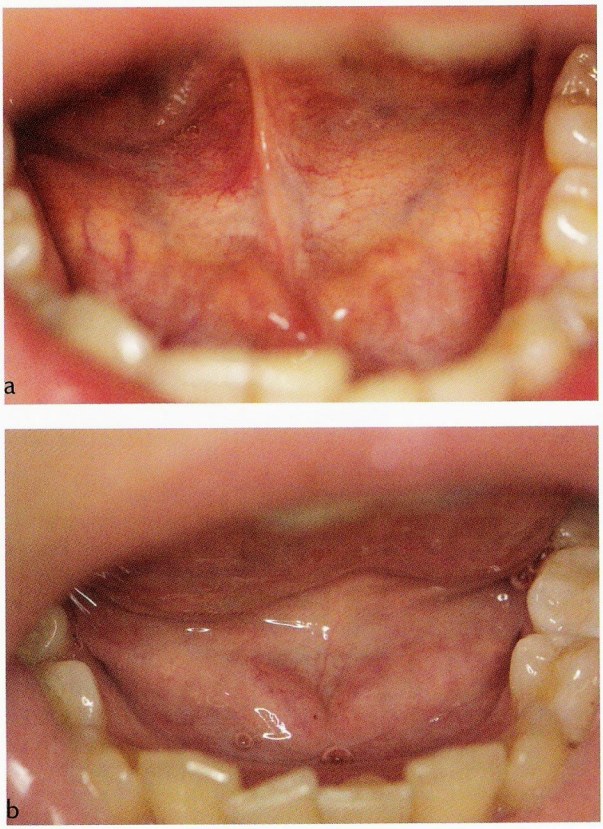


Figura 8 (a și b). Planșeul anterior cu carunculele canalului Warthon (a) și plica glandei sublinguale (b).

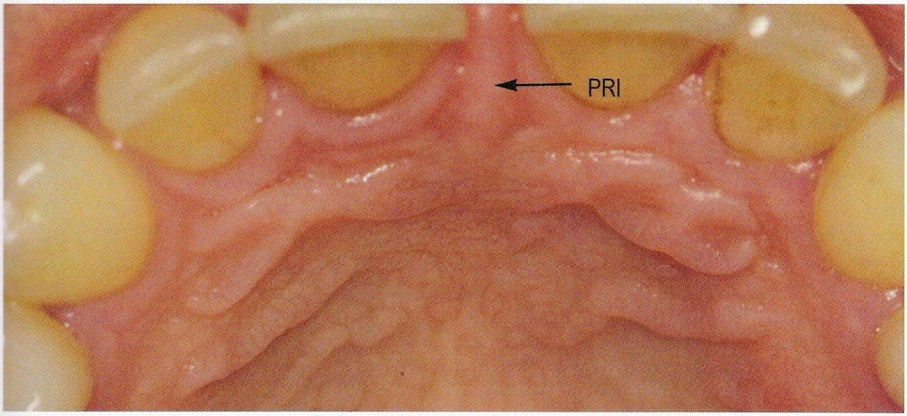
7. Palatul dur

Mucoasa palatului dur are o culoare roz pal, este în general keratinizată și prezintă un aspect neuniform. În 1/3 anterioară este rugoasă, prezentând *rugile palatine*, plici transversale de mucoasă ce pornesc dinapoia papilei retroincisive (Fig. 9). Papila retroincisivă este o mică proeminență de mucoasă ce se suprapune peste orificiul canalului incisiv, constituind un valoros reper chirurgical și protetic.

În cele două treimi posterioare, mucoasa palatină prezintă un aspect neted. O mică fosetă poate fi observată uneori în dreptul molarului 2, la locul de emergență osoasă a mănunchiului vasculo-nervos palatin mare. Uneori, pe linia mediană poate fi observat *torusul palatin*, formațiune osoasă alungită, de dimensiuni variabile.

Mucoasa palatină este strâns aderentă de os datorită continuității corionului direct cu periostul. În corion există numeroase glande salivare mici, ale căror orificii de deschidere pot fi uneori observate cu ochiul liber.

Figura 9. Palatul dur cu rugile palatine și papila retroincisivă (PRI).



8. Palatul moale

Continuă posterior palatul dur, formând un unghi variabil cu acesta din urmă (Fig. 10). Mucoasa prezintă uneori un aspect gălbui, datorat țesutului conjunctiv din corion; în submucoasă există numeroase glande salivare mici. Pe linia mediană se observă *rafeul median*. La limita cu palatul dur se observă două mici fosete, numite *foveole palatine*, ce corespund spinei nazale posterioare și inserției mușchiului luetei.

Lateral, spre limita procesului alveolar și distal de el, se poate observa uneori o proeminență simetrică, ridicată de *hamulus-ul pterigoidian* (Fig. 11).

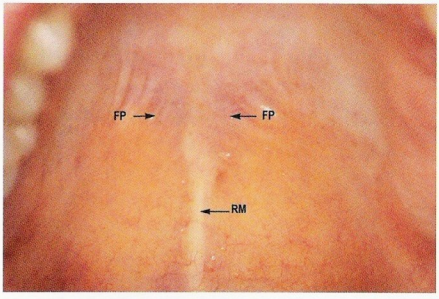


Figura 10. Palatul moale cu rafeul median (RM) și foveolele palatine (FP).

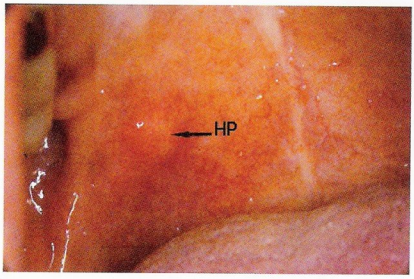


Figura 11. Proeminența hamulusului pterigoidian (HP).

Tipurile de epitelii ale cavității bucale

Substructurile epiteliale ale cavității bucale pot fi împărțite din punct de vedere embriologic în două grupe mari (1): epitelii profunde și epitelii superficiale.

1. Epiteliile profunde se subîmpart în: epitelii odontogene și epitelii glandulare.

a) *Epiteliile odontogene* derivă din tesutul ectodermal primitiv al stomodeum-ului, dând naștere următoarelor structuri: epiteliu adamantin extern și intern, reticulul stelat, lama dentară, teaca Hertwig, ca și resturile epiteliale Malassez de la nivelul parodonțiului.

b) *Epiteliile glandulare* vor da naștere glandelor salivare majore și minore.

2. Epiteliile superficiale sunt formate din mucoasa bucală și din mugurii gustativi. Mucoasa bucală, la rândul ei, se subîmparte în trei tipuri din punct de vedere funcțional (2, 3):

a) *Mucoasa masticatorie* reprezintă circa 25% din totalul suprafeței cavității bucale (4). Acoperă gingiile și palatul dur, regiuni supuse permanent solicitărilor masticatorii. Ea este formată dintr-un epiteliu keratinizat, strâns legat de periostul subiacent. Acest țesut suferă un proces de diferențiere terminală, în care straturile superficiale de celule keratinizate vor da naștere unui strat de keratină asemănător pielii (Fig. 12).

b) *Mucoasa de acoperire* reprezintă circa 60% din suprafața mucoasei bucale (4). Tapetează regiunile jugală, labială, planșeu (Fig. 13), fața ventrală a limbii, precum și palatul moale.

Acest tip de mucoasă prezintă o deosebită flexibilitate, fiind adaptată astfel masticației, fonației și deglutiției. Este formată dintr-un epiteliu nekeratinizat, situat pe un corion conjunctiv lax, bogat keratinizat, care o leaga de structurile subiacente (Fig. 14).

c) *Mucoasa specializată (senzorială)* reprezintă circa 15% din suprafața mucoasei bucale (4) și acoperă fața dorsală a limbii. Este o mucoasă cu un grad variabil de keratinizare, fără corion, legată direct de suprafața musculară (Fig. 15). *Mugurii gustativi* aflați din abundentă la nivelul papilelor linguale circumvalate, foliate și fungiforme sunt considerați ca epitelii simple, monostratificate, deoarece celulele care îi formează se află cu polul bazal pe membrana bazală, iar cu extremitatea în mediul exterior (1).

O diagramă reprezentând dispoziția diferitelor tipuri de mucoasă este prezentată în fig. 16.

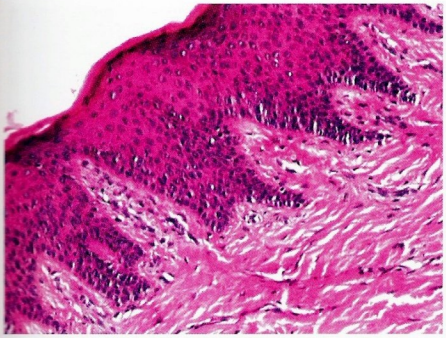


Figura 12. Mucoasa gingivală keratinizată. Se pot observă fascicule dense de colagen în corion. H.E. Ob. 10x.

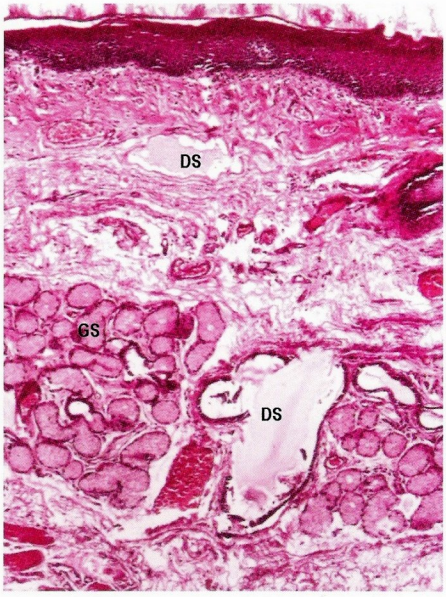


Figura 13. Mucoasa planșeului bucal cu epiteliu subțire. Se poate observă corionul abundent cu glande (GS) și ducte salivare (DS). Ob. 10x.

Figura 14. Mucoasa jugală nekeratinizată. Se poate observa corionul conjunctiv lax. H.E. Ob. 10x.

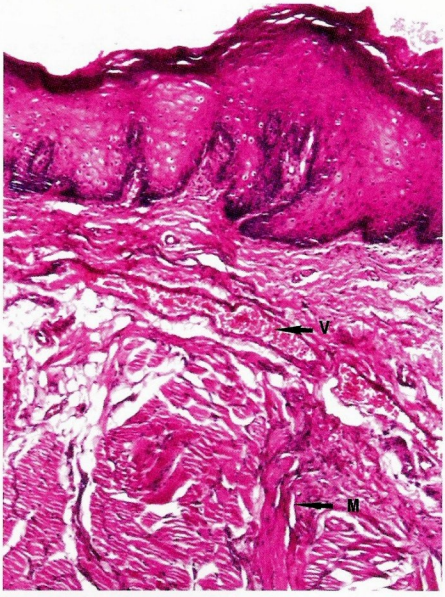


Figura 15. Mucoasa linguală keratinizată strâns aderentă de planul muscular (M). Se poate observa corionul redus cantitativ cu vase sangvine (V). Ob.10x.

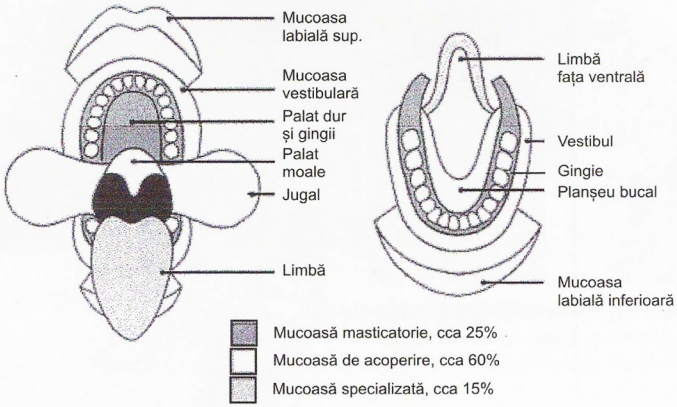


Figura 16. Tipurile de mucoasă. (Diagramă)

II. Structura histologică și ultrastructura mucoasei bucale

Așa cum s-a mai spus, mucoasa bucală este compusă dintr-un epiteliu pavimentos pluristratificat și un corion. Structura sa poate suferi variații în funcție de zone și tipurile morfologice. Mucoasa bucală prezintă o structură asemănătoare pielii, dar nu prezintă anexele acesteia: fanere, glande sebacee, glande sudoripare. Prezintă în schimb glandele salivare minore.

A. Epiteliul

Are o grosime asemănătoare pielii și prezintă un număr de 7–12 straturi celulare, în funcție de tipul de mucoasă în cauză. Aceste straturi sunt:

1. Stratul bazal sau germinativ

Este stratul cel mai profund, imediat vecin țesutului conjunctiv și este format din 1–2 rânduri de celule. El se află dispus pe membrana bazală care îl separă de corion. Adeziunea celulelor bazale la membrana bazală este o condiție biologică obligatorie pentru creșterea normală și menținerea viabilității acestor celule (5). Celulele au o formă cuboidală sau alungită, cu nuclei voluminoși, situați la polul bazal. Mai este numit și strat germinativ, întrucât celulele sale sunt într-o diviziune permanentă, dând naștere straturilor supraiacente.

Electronomicroscopic, celulele bazale prezintă un nucleu voluminos, cu contur puțin plicaturat, și unul-doi nucleoli. Citoplasma conține organitele celulare uzuale: reticul endoplasmatic rugos, ribo-

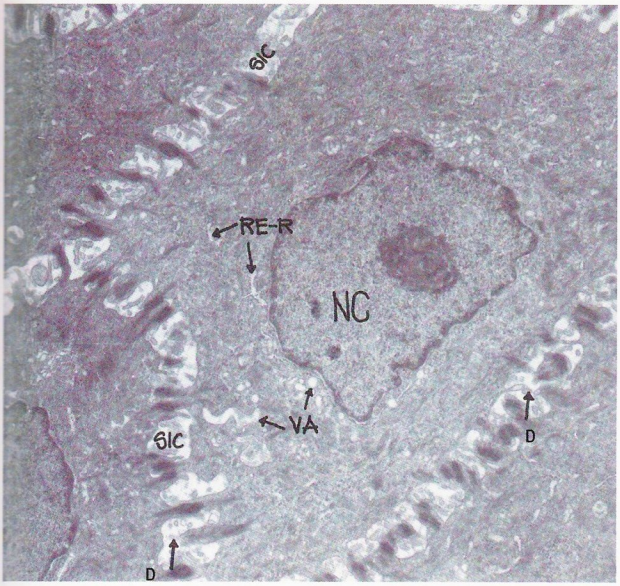


Figura 17. Celule din stratul bazal cu: nucleu (NC), reticul endoplasmatic rugos (RER), vacuole (VA), spațiul intercelular (SIC), desmozomi numeroși (D). x9000.

zomii liberi sau conectați de reticulul endoplasmatic, mitocondrii și aparat Golgi. Acesta, prin sistemul său de vezicule și canale, are rolul de a depozita și exocita produselel de secreție celulară. Mai pot fi observați lizozomi intracitoplasmatici. (Fig. 17).

O caracteristică a celulelor epiteliale este prezenta în interiorul lor a unor structuri particulare numite *tonofilamente*. Acestea sunt proteine filamentoase, sintetizate la nivelul reticulului endoplasmatic și apărând sub forma unor fibrile grupate în fascicule sau mănunchiuri. Ele fac parte din așa-numitele proteine intermediare sau *citokeratine*, ce participă la formarea citoscheletului (Fig. 18). Celulele bazale sunt conectate între ele prin numeroși desmozomi și zonula adherens, iar la membrana bazală prin hemidesmozomi (pentru detalii, vezi Joncțiuni intercelulare).

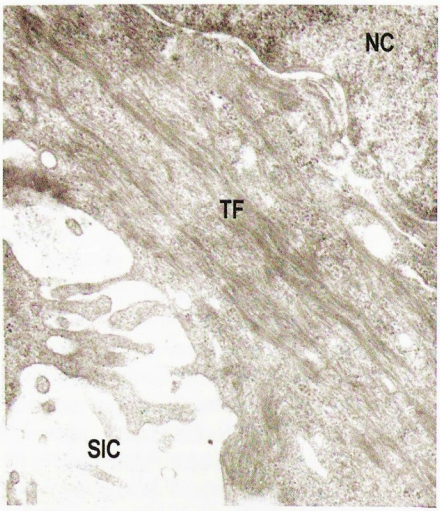


Figura 18. Tonofilamente intracitoplasmatice (TN), nucleu (NC), spațiu intercelular (SIC).x46000.

Citoscheletul

Constă dintr-o rețea spațială dinamică de filamente (actină, filamente intermediare și microtuburi), ce asigură, pe lângă stabilitatea volumetrică a celulelor, si alte funcții, cum sunt (6, 7):

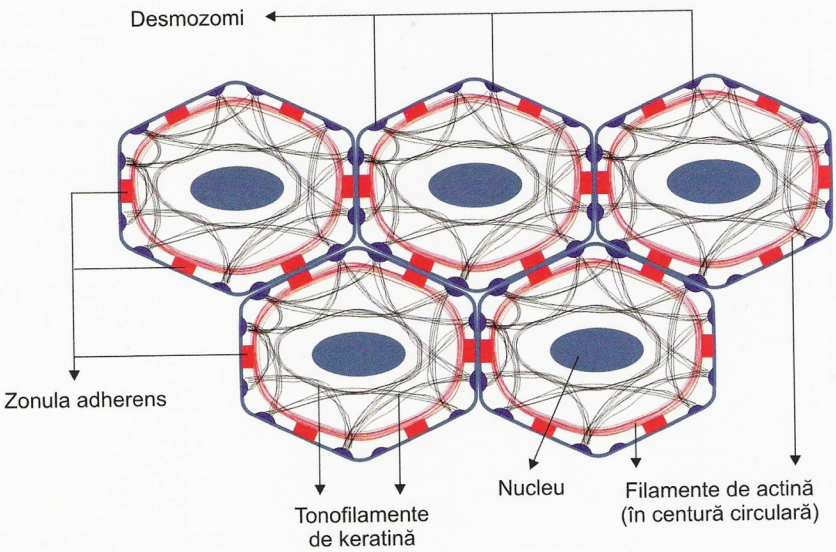


Figura 19. Monostrat de celule epiteliale. Schemă. Reprezintă un monostrat de celule epiteliale văute de sus. Se observă: filamentele de actină inserate pe Zonula Adherens, dispuse circular sub membrana celulară; filamentee intermediare de keratină, dispuse în rețea, conectate e desmozomi.

- mitoza
- transportul endocelular
- contactul intercelular
- motilitatea celulară.

• *Filamentele de actină*

Sunt dispuse de jur împrejurul suprafeței celulare, sub membrana plasmatică, concentrate spre polul apical. Ele formează un fel de *centură circulară*, ce asigură forma suprafeței celulare. Sunt conectate de joncțiunile strânse și au un rol important în motilitatea celulelor epiteliale (Fig. 19).

• *Filamentele intermediare (tonofilamentele)*

Sunt proteine filamentare din grupul citokeratinelor, cu rol important în asigurarea stabilității volumetrice, a rezistentei mecanice și a contactelor intercelulare. Traversează citoplasma, ocolind nucleul; se inseră pe desmozomi și hemidesmozomi, pe care îi interconectează (Fig. 19).

Dispoziția filamentelor intermediare variază, în functie de tipul de mucoasă, astfel:

- în epiteliul keratinizat se grupează în fascicule compacte, bine structurate
- in epiteliul de acoperire sunt mai izolate, prezintă o dispoziție mai laxă, mai puțin bine structurată.

Prezenta lor la nivelul celulelor epiteliale a făcut ca acestea să fie denumite *keratinocite*.

• *Microtubulii*

Sunt o structură filamentară, foarte dinamică, implicată în poziționarea intracelulară a organitelor cavitare (aparat Golgi, lizozomi) și a transportului intracelular. Dau naștere centrozomului.

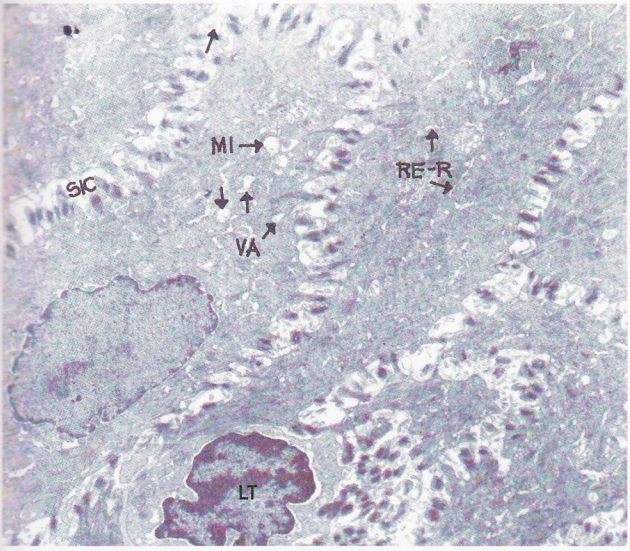


Figura 20. Celule din stratul spinos cu numeroși desmozomi, reticul endoplasmatic rugos (RER), mitocondrii (MI), spațiu intercelular (SIC), vacuole de secreție (V) și limfocit T intraepitelial (LT). X8000.

În concluzie, se poate afirma că numeroasele conexiuni între citoschelet și structurile specializate de membrană formează o unitate morfofuncțională cu rol crucial în fiziologia celulelor epiteliale (6).

2. Stratul spinos

Se află situat deasupra stratului bazal și este compus din 7-8 rânduri de celule mai alungite, mai mari, de formă elipsoidală; nucleii lor se colorează mai puțin intens, motiv pentru care acest strat este bine delimitat de stratul bazal.

Celulele spinoase au un contur bine definit cu spații intercelulare vizibile. Celulele par unite prin fine filamente citoplasmatice, numite *punți intercelulare*. Aceste fibrile, punți intercelulare cu aspect de "spini" au dat denumirea de strat spinos. Ele sunt formate din numeroșii desmozomi care interconectează aceste celule (Fig 20, 21).

Pe măsura apropierii de suprafață, celulele spinoase devin mai plate, mai turtite.

Electronomicroscopic, celulele stratului spinos apar modificate față de celulele bazale. În citoplasmă se observă acumulări de glicogen, iar numărul de tonofilamente crește. Celulele stratului spinos vor acumula lipide și vor sintetiza o serie de proteine specifice (profilagrina, involucrina) (8, 9, 10), care vor contribui la îngroșarea învelișului celular în straturile superioare (11). Concomitent, în citoplasma celulelor spinoase apar niste organite noi, denumite *corpi Odland* sau *granule lamelare*. Acestea sunt vezicule de mici dimensiuni, limitate de o membrană (membrane coating granules), cu originea în aparatul Golgi, care conțin lipide. În straturile granular sau intermediare supraiacente,

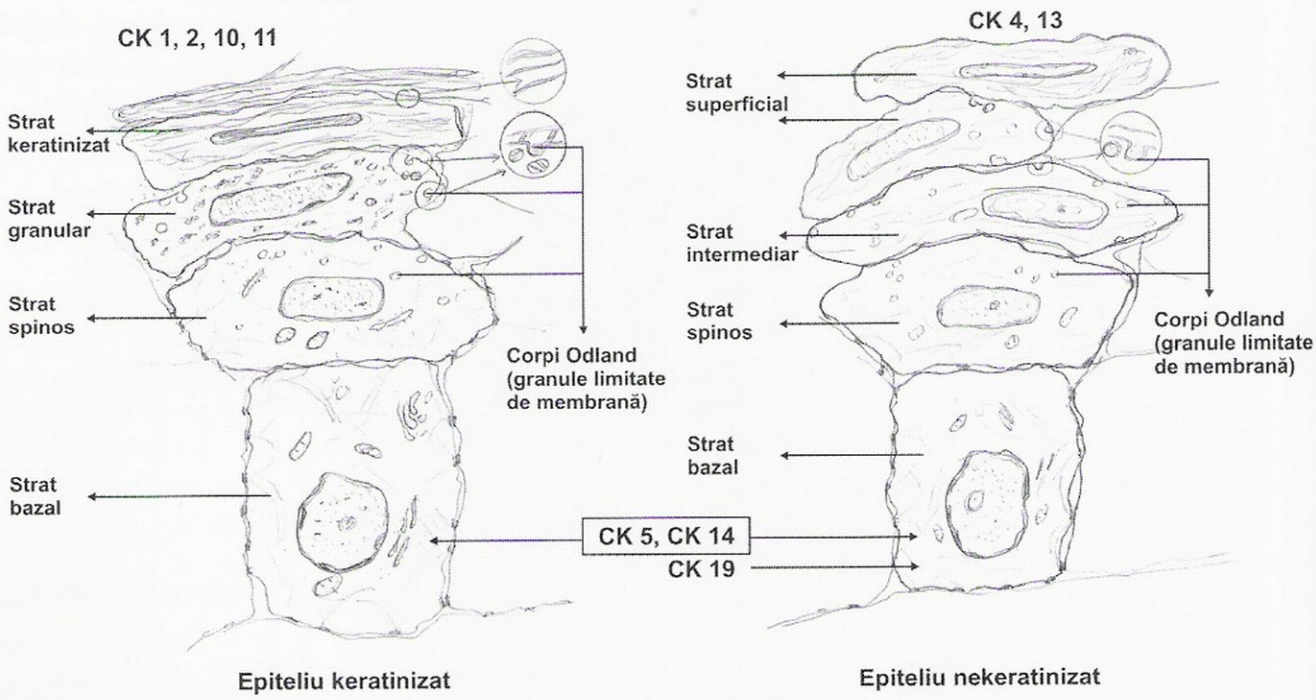


Figura 21. Reprezentare simplificată a ultrastructurii epiteliului keratinizat și nekeratinizat. Se poate observa stratificarea și componența diferită a straturilor superficiale, ca și dispoziția specifică a citoleratinelor (CK)

aceste vezicule își „golesc" conținutul în spațiul intercelular (12, 13) (Fig. 21). Astfel, spațiul intercelular din straturile superficiale este umplut cu o substanță de natură lipoproteică, ce face ca ele să fie impermeabile (14, 15). În stratul spinos, în general, nu se mai observă celule în mitoză.

3. Stratul granular

Este situat deasupra stratului spinos. Este compus din câteva rânduri de celule turtite, conținând în citoplasmă granule bazofile, colorate intens. Ele conțin *kerato-hialina.* Acest strat nu este totdeauna prezent. El apare, în general, atunci când există și stratul cornos.

Celulele stratului granular mai conțin fascicule dense de tonofilamente, resturi de nuclei alungiți și câteva organite celulare (Fig. 21).

4. Stratul cornos sau keratinizat sau exfoliator

Nu este totdeauna prezent la nivelul mucoasei. Are un aspect nestructurat, compus din straturi suprapuse de keratină ce mai prezintă pe alocuri urme de nuclei picnotci, degenerați.

Grosimea stratului cornos este foarte variabilă în funcție de zonele cavității bucale. El este aproape absent la nivelul epiteliului planșeului bucal, al feței ventrale a limbii și al vălului moale, zone puțin solicitate mecanic (Fig. 13, 14, 15). În schimb, stratul cornos este bine reprezentat la nivelul *palatului dur* și *gingiei fixe,* zone mai intens solicitate mecanic (Fig. 12).

Pe măsură ce granulele lamelare sunt exocitate, celulele straturilor superficiale ale epiteliului se turtesc și se umplu cu fascicule dense de citokeratine și proteine specifice (involucrină și loricrină), care se depozitează treptat sub membrana celulară. Astfel, celulele superficiale capătă aspectul unor saci turtiți, plini de proteine fibroase, legate covalent între ele (14, 15). Joncțiunile desmozomale nu mai există, organitele celulare dispar, membranele fostelor celule se îngroașă și rareori se mai observă resturi de nuclei. Prin pierderea structurii celulare ia naștere un strat nou, acelular (stratul cornos), a cărui componentă lipoproteică are un important rol de protecție externă.

5. Joncțiunea epitelio-conjunctivă și complexul bazal

Linia de demarcație între epiteliu și corion nu este lineară, ci prezintă un aspect vălurit, ondulat; se mai numește *rețea papilară*.

Se compune din prelungiri ale epiteliului, *prelungiri interpapilare*, alternând cu *papile ale corionului*. Fiecare papilă conține țesut conjunctiv și un mănunchi vasculo-nervos, compus dintr-o arteriolă, vase capilare, venulă, vase limfatice și terminații nervoase libere (Fig. 22). Rețeaua papilară a epiteliului este mai accentuată decât cea a pielii. Mucoasa masticatorie prezintă un număr mai mare de papile, în timp ce, la mucoasa de acoperire, acestea sunt mai scurte și mai puțin numeroase. Joncțiunea epitelio-conjuctivă este principala structură prin care pot avea loc schimburile metabolice între sânge și țesutul epitelial, întrucât acesta din urmă nu posedă o vascularizație proprie. Dispoziția ei vălurită mărește considerabil această suprafață de schimb metabolic. Joncțiunea epitelio-conjunctivă este o structură morfo-funcțională complexă, la care participă celulele bazale, membrana bazală și conjunctivul subiacent. A mai fost denumită *complex bazal*.

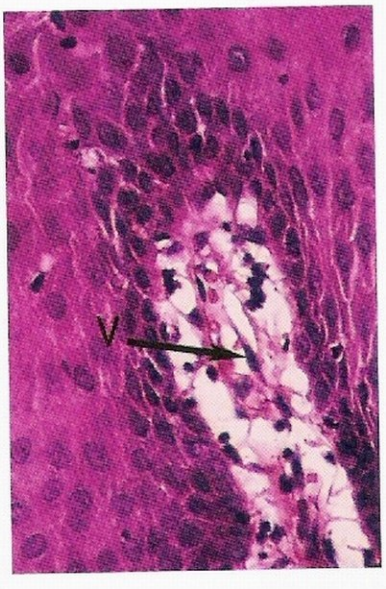


Figura 22. Papilă a corionului cu vas capilar (V). Se pot observa nucleii celulelor endoteliale bombând în lumen. Ob. 20x.

Funcțiile complexului bazal

- Oferă o suprafață de schimb metabolic între circulație și epiteliu.
- Oferă suport mecanic pentru celulele bazale și, respectiv, epiteliu.
- Asigură adeziunea între epiteliu și corion și rezistența la solicitările dinamice ale mucoasei.
- Funcționează ca o barieră selectivă pentru metaboliți, macromolecule și celulele imunitare migratorii.

Epiteliul este separat de corion prin *membrana bazală*, care este un strat proteic complex, multistratificat, cu o grosime de circa 600 microni (Fig. 23); ea nu este vizibilă la colorațiile histologice uzuale. Electronomicroscopic, i se descriu două straturi:

- *lamina lucida*, structură anhistă, situată spre celulele bazale, care se fixează pe ea prin hemidesmozomi (Fig. 24).
- *lamina densa*, dispusă spre conjunctivul subiacent și prezentând o structură fibrilară. Este formată din fibre de reticulină și colagen ce se continuă cu cele din corion sau sunt ancorate de acestea.

În prezent, complexul bazal este subîmpărțit în patru componente, astfel (16):

1. membrana celulelor bazale, cu hemidesmozomii și structuri de aderență specifice (integrinele);
2. lamina lucida, formată dintr-o serie de proteine lamelare, fibronectina și laminina[1], o glicoproteină adezivă, care favorizează legătura între colagenul de tip IV și lamina densa; de asemenea, laminina influențează diferențierea, migrația și morfogeneza keratinocitelor;
3. lamina densa, compusă din fibre de colagen de tip IV, învelite în heparansulfat. Pe ele se inseră colagenul de tip VII, manunchiuri de fibre, ce se întind de la lamina densa spre corion.

[1] Laminina (anterior numită kalinină sau epiligrină) este secretată de celulele bazale, care o depozitează la nivelul laminei lucida. Este o proteină adezivă, ce înglobează fibrilele de ancorare ce provin din hemidesmozomi. Ea este un substrat puternic, pe care se fizează keratinocitele, mai ales în timpul procesului de cicatrizare a plăgilor. Este un puternic inhibitor al motilității acestora (17). Astfel, laminina stabilizează keratinocitele migratoare, pentru a forma o nouă membrană bazală.

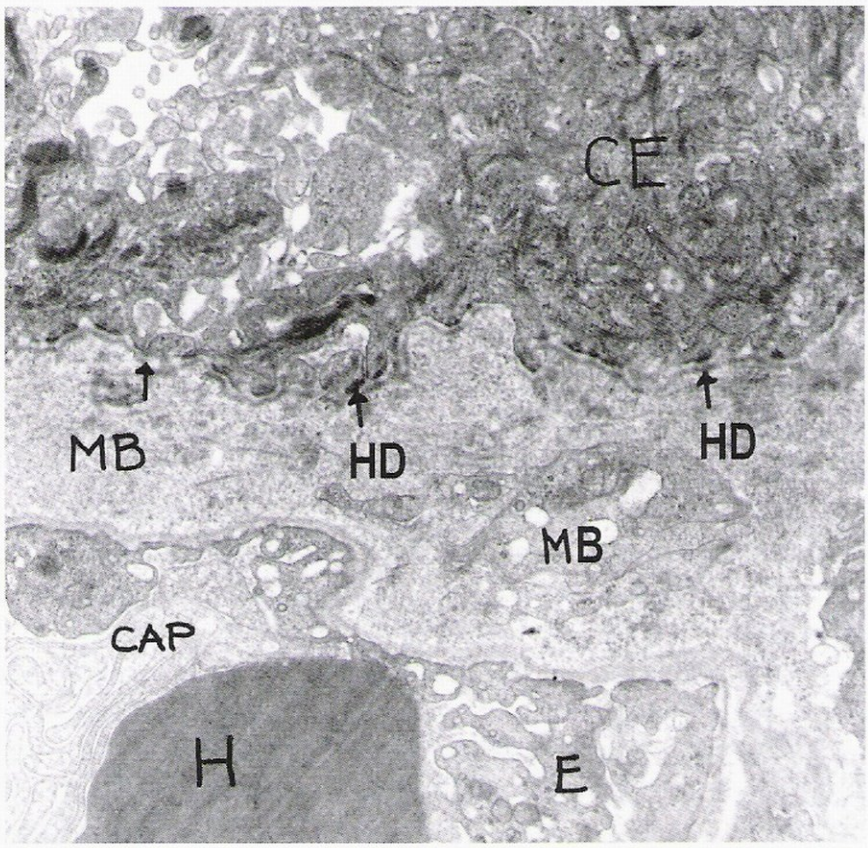


Figura 23. Imagine electronomicroscopică a complexului bazal în care se observă: CE-celulă epitelială cu citoplasma conținând numeroase tonofilamente, HD-hemidesmozomi, MB-membrana bazală îngroșată, C-vas capilar cu corpurile celulelor endoteliale bombând în lumen (E) și hematie (H). x16500.

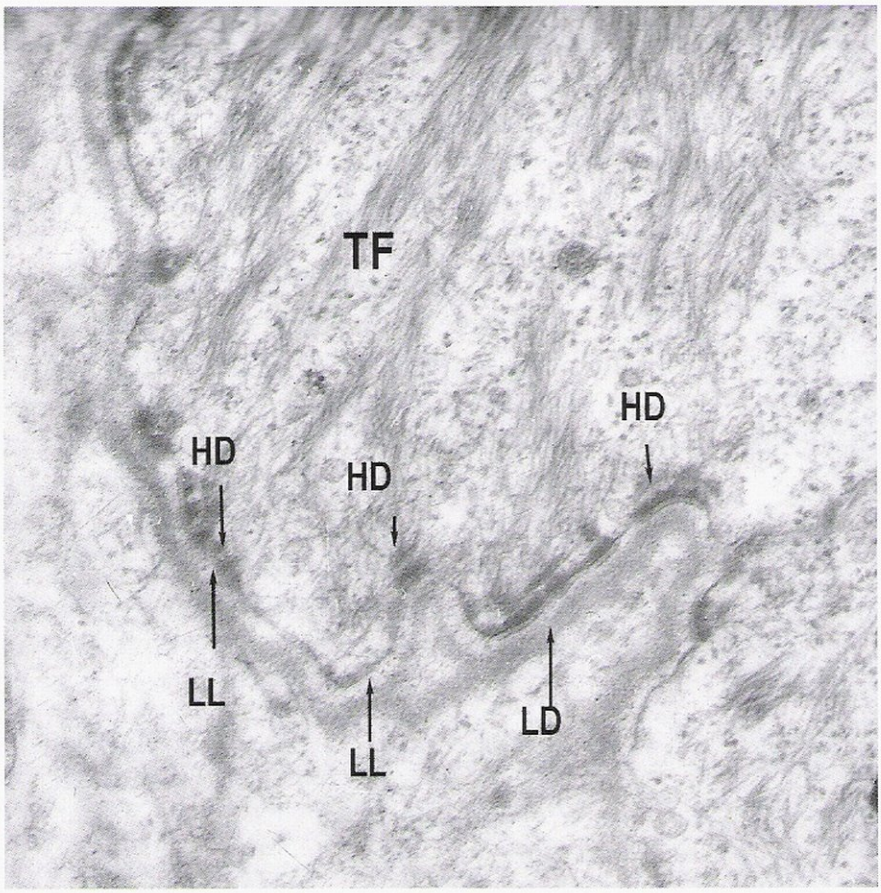


Figura 24. Imagine electronomicroscopică a zonei bazale în care se observă TF-tonofilmente în citoplasma celulelor bazale, HD-hemidesmozomi, LL- lamina lucida, LD- lamina densa.x46000. Prin amabilitatea domnului Prof. Nicolae Ionescu.

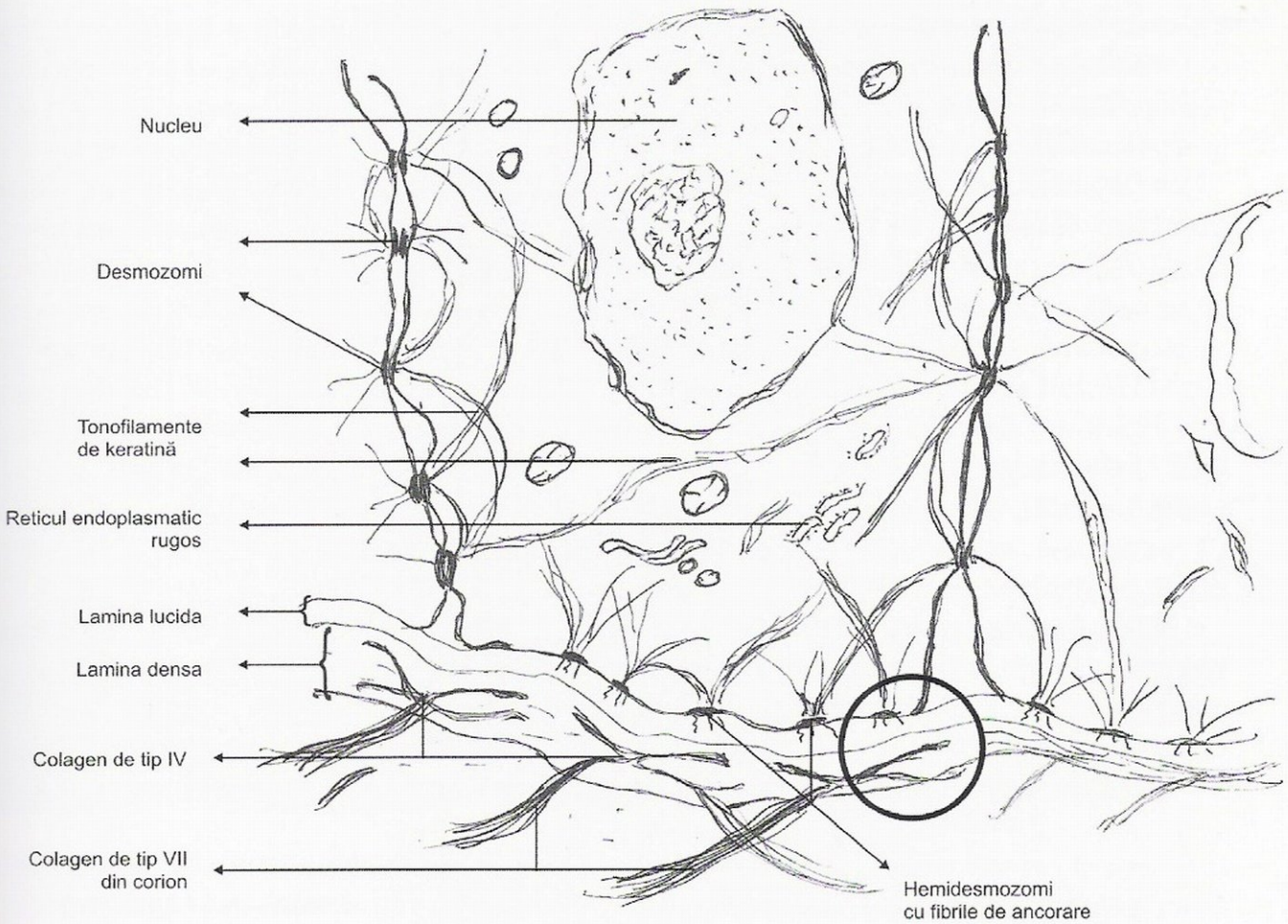


Figura 25. Reprezentare simplificată a complexului bazal. Zona încercuită este detaliată la fig. 32 - hemidesmozomii.

4. sublaminadensa, conținând fibre de colagen ce se extind spre corionul profund.

Astfel, membrana bazală trebuie privită ca un strat dens de fibre și structuri proteice cu diferite apartenențe, strâns legate între ele, asemănătoare unei pături elastice. Complexul bazal separă și unește, în același timp, epiteliul de corion; el acționează ca o barieră selectivă, care reglează schimburile metabolice și traficul intraepitelial al celulelor cu funcții imunitare.

O reprezentare simplificată a complexului bazal se poate vedea în fig. 25.

Celulele migratorii din epiteliu: sunt celule imunocompetente, cu funcție de "supraveghere" imunitară, ce nu aparțin epiteliului, aflându-se aici doar în trecere. Ele sunt: limfocite T, celule Langerhans, celule dendritice, melanocite.

B. Corionul (sau submucoasa)

Este compus din țesut conjunctiv; din punct de vedere topografic se împarte în:

- *corionul superficial sau papilar* imediat sub epiteliu, în zona rețelei papilare
- *corionul profund* situat sub acesta spre structurile subiacente.

Grosimea corionului variază în funcție de zonele studiate: uneori este foarte îngust continuându-se practic cu periostul (gingie fixe, palat dur), alteori este gros, bine reprezentat, ca în cazul mucoasei labiale și jugale.

Structura corionului este aceeași cu a unui țesut conjunctiv: fibre și celule dispuse într-o substanță fundamentală, vase și nervi.

- *Fibrele* – sunt reprezentate de fascicule

dense de colagen, reticulină și fibre elastice

• *Substanța fundamentală* - este compusă din proteoglicani (heparan sulfat și condroitin sulfat), acid hialuronic și proteine serice.

• *Celulele* – sunt reprezentate în principal de *fibroblasti,* celule mari, de formă alungită, fuziformă (Fig. 26), care au ca principală funcție sinteza colagenului. Ei pot fi considerați ca celule proprii ale țesutului conjunctiv. În același timp, fibroblaștii secretă factori activi solubili, cu rol important în morfogeneza și diferențierea celulelor epiteliale (KGF - keratinocyte growth factor). Mai pot fi întâlnite mastocite, celule de dimensiuni relativ mari, cu numeroase vezicule intracitoplasmatice, ce conțin substanțe vasoactive (23).

În plus, în corion se pot întâlni celule cu funcții imunitare ca: *macrofage, celule Langerhans* (v. cap. II fig. 13), *limfocite T și B, plasmocite, celule dendritice* și *melanocite.*

Celulele Merkel sunt situate în stratul bazal al epiteliului (18, 19, 20, 21), adiacente terminațiilor nervoase libere din corion. Sunt celule cu funcție senzitivă de transmitere a senzație tactile.

• *Vasele* – sunt bine reprezentate. În corionul superficial fiecare papilă prezintă un ax *conjunctivo-vascular* (Fig. 22). Vascularizația papilelor este de tip terminal.

Corionul profund prezintă o rețea vasculară bine reprezentată, cu numeroase anastomoze, din care pleacă și la care se termină rețeaua papilară. Pereții vasculari prezintă *celule endoteliale* alungite, cu nucleu excentric, ce bombează în lumen (Fig. 27). În corion mai pot fi observate numeroase glande salivare mici.

Mucoasa keratinizată și nekeratinizată – comparație

Structura histologică a epiteliului și componența citoscheletului prezintă unele diferențe, în

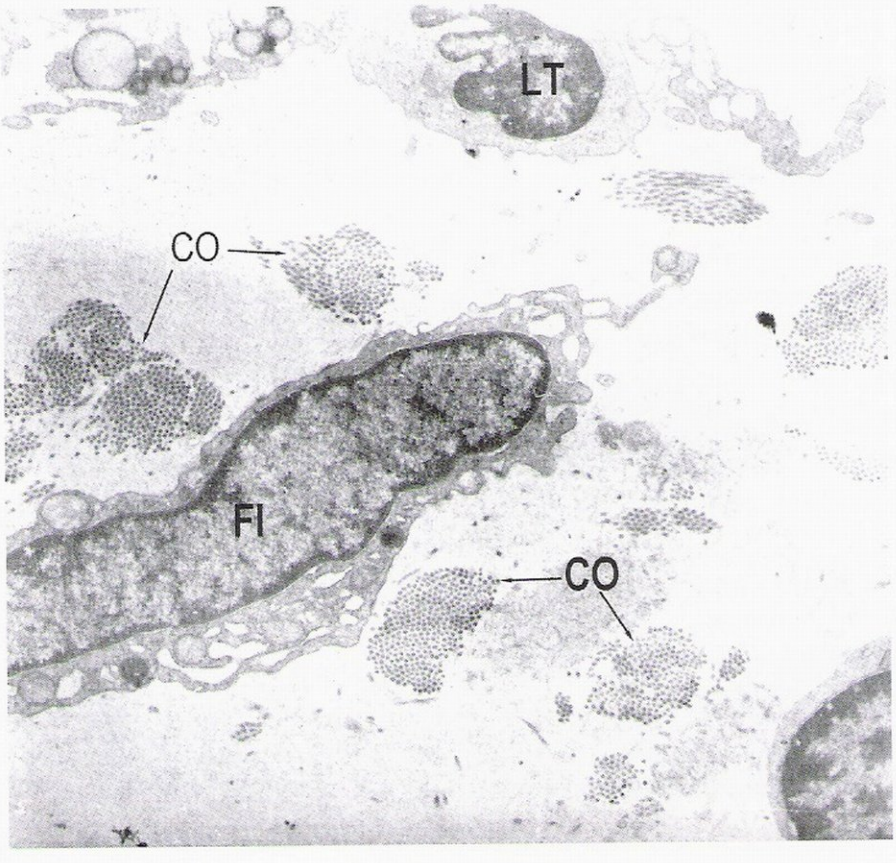


Figura 26. Reprezintă un fibroblast (FI) în corion înconjurat de fibre de colagen (CO). In partea de sus a imaginii se poate observa un limfocit T(LT).x10000.

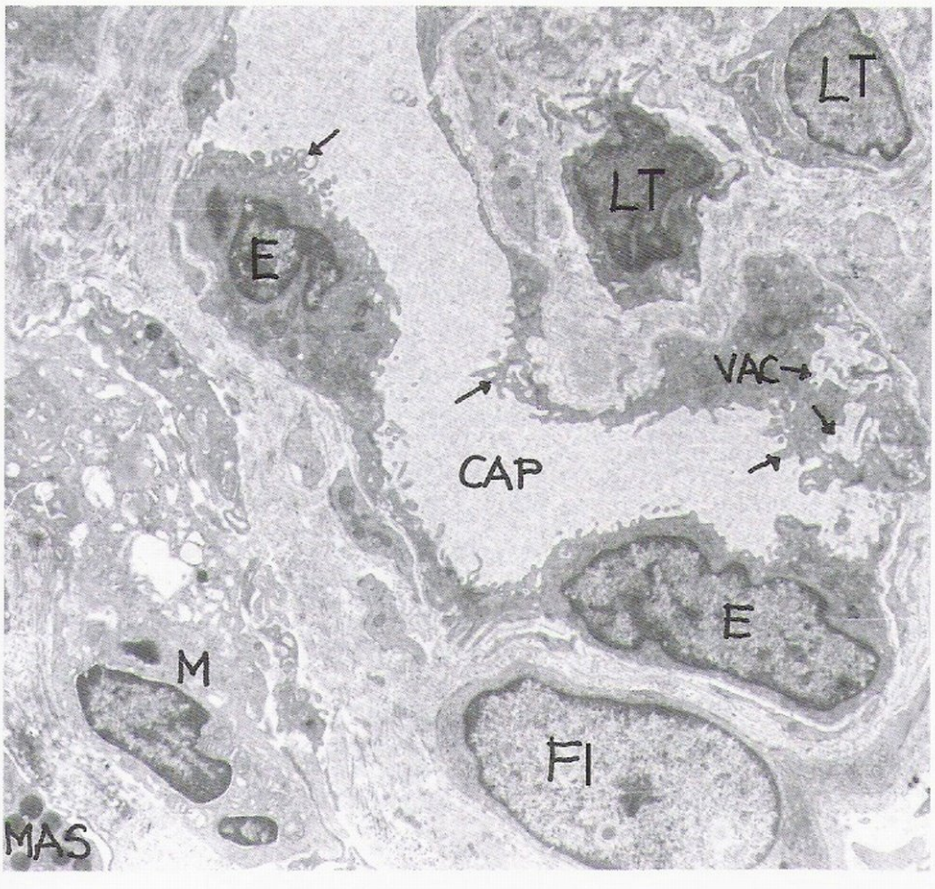


Figura 27. Imaginea electronomicroscopică a populației celulare din corion: vas capilar (CAP) mărginit de celule endoteliale (E); macrofag (M), mastocit (MAS), limfocite T (LT), fibroblast (FI).x8500.

funcție de tipurile de mucoasă, astfel (Fig 21):

• *mucoasa keratinizată*

Celulele stratului bazal prezintă desmozomi numeroși și un număr mare de organite celulare. Membrana bazală este mai groasă, prezentând chiar mai multe straturi. Celulele stratului spinos conțin un număr mare de tonofilamente. În stratul bazal, celulele conțin citokeratină – CK 5 și CK 14. În straturile superficiale, celulele vor conține CK 1, CK 10, CK 2 si CK 11. Suprafața intercelulară este ocupată aproape 50% din desmozomi, iar joncțiunile intercelulare sunt mai strânse. Microgranulele (corpii Odland) sunt mai numeroase, mai dense, și au un aspect striat. Conținutul lor este exocitat în stratul granular, umplând complet spațiile intercelulare. Suprafața epiteliului este acoperită cu un strat de keratină.

• *mucoasa nekeratinizată* prezintă un epiteliu nekeratinizat, pe alocuri mai gros decât cel keratinizat. Acumularea de lipide și de citokeratine este mai redusa, iar schimbările de morfologie celulară mai puțin evidente. Celulele straturilor superficiale sunt mai mari și mai plate, își păstrează atât nucleii, cât și organitele celulare. Proteinele structurale se dispun într-un înveliș periferic, iar citokeratinele nu se reunesc în fascicule dense de tonofilamente, ca în cazul mucoasei keratinizate. Conținutul în citokeratine al acestui tip de mucoasă este următorul: în stratul bazal vor fi exprimate CK 5, CK 14 și CK 19, în plus față de epiteliile keratinizate. Celulele straturilor superficiale vor conține CK 4 și CK 13 (22). Pe măsură ce celulele ajung în 1/3-1/4 superioară a epiteliului (în straturile intermediare), apar corpi Odland evident vizibili, care-și varsă conținutul în spațiul intercelular, dând naștere astfel stratului lipidic, impermeabilizant, ce închide etanș aceste spații.

III. Joncțiuni și contacte intercelulare

Definiție și terminologie

Joncțiunile intercelulare sunt formațiuni specializate de membrană cu funcție de legătură intercelulară sau a celulelor cu matricea extracelulară.

Funcții (16, 23, 24)

- Menținerea adezivității intercelulare sau a celulelor la membrana bazală
- Menținerea integrității celulare și a stabilității volumetrice
- Recunoașterea și semnalizarea intercelulară
- Favorizează sau opresc motilitatea celulară
- Pot funcționa ca receptori imunitari.

Tipuri de joncțiuni intercelulare

Există trei clase de joncțiuni intercelulare: joncțiuni cu funcție de închidere (occluding junctions), joncțiuni de ancorare și joncțiuni de comunicare (gap junctions).

Joncțiuni de închidere (occluding junctions)

Din această grupă fac parte joncțiunile strânse (tight junctions):

Funcție: să solidarizeze celulele într-un strat continuu, care va funcționa ca o membrană cu permeabilitate selectivă.

Sunt prezente la polul apical al celulelor epiteliale.

Împiedică trecerea intercelulară a diferitelor substanțe. Această trecere este însă selectivă și poate fi reglată.

Structură: sunt formate din lanțuri proteice continue, care trec de la o celulă la alta, sigilând astfel membranele celulare adiacente. Pe fața endocelulară a joncțiunilor strânse se inseră filamentele de actină din citoschelet (Fig. 28).

Se dispun ca un inel circular, situat la polul apical, închizând complet spațiul intercelular și solidarizând celulele între ele. Practic, se creează astfel fuziune între membranele celulelor adiacente.

Joncțiunile de ancorare (anchoring junctions)

Din această grupă fac parte:

1. Zonula adherens

Funcție: este un complex de joncțiuni intercelulare situat la polul apical sub nivelul joncțiunii strânse, care solidarizează celulele epiteliale între ele; la nivelul lor se inseră filamentele de actină cu rol contractil; au un rol esențial în controlul stratificării epiteliale

Structură (16) (Fig 29):

Cadherinele

Sunt glicoproteine transmembranare care se leagă unele de celelalte în zona extracelulară prin legături homofile Ca^{++} dependente. Au un domeniu extracelular format din cinci subunități identice, un domeniu transmembranar și un domeniu intracitoplasmatic, prin care se conectează de proteinele intermediare.

Proteinele intermediare

Sunt proteine intracitoplasmatice, cu rol de a conecta fibrilele de actină din citoschelet la cadherine (ex.: catenina, vinculina, placoglobina etc.)

Filamentele de actină se inseră pe proteinele de legătură; o parte din filamentele de actină alcătuiesc, la polul apical al celulei, un „inel contractil" cu dispoziție circulară pe tot conturul intern al celulei.

2. Desmozomii

Funcție: Sunt suprafețe de contact intercelular care solidarizează celulele epiteliale, fiind situate în zona lor bazo-laterală. Cresc rezistența stratului epitelial prin interconectarea filamentelor intermediare din citoschelet

Structură (Fig 30, 31):

Cadherinele

Sunt glicoproteine transmembranare din grupa moleculelor de adeziune, care se leagă între ele în spațiul extracelular; sunt Ca^{++} dependente. Cadherinele din desmozomi diferă de cele din zonula adherens.

Proteinele de legătură (desmoplachina 1 și 2, desmogleina, desmocolinele)

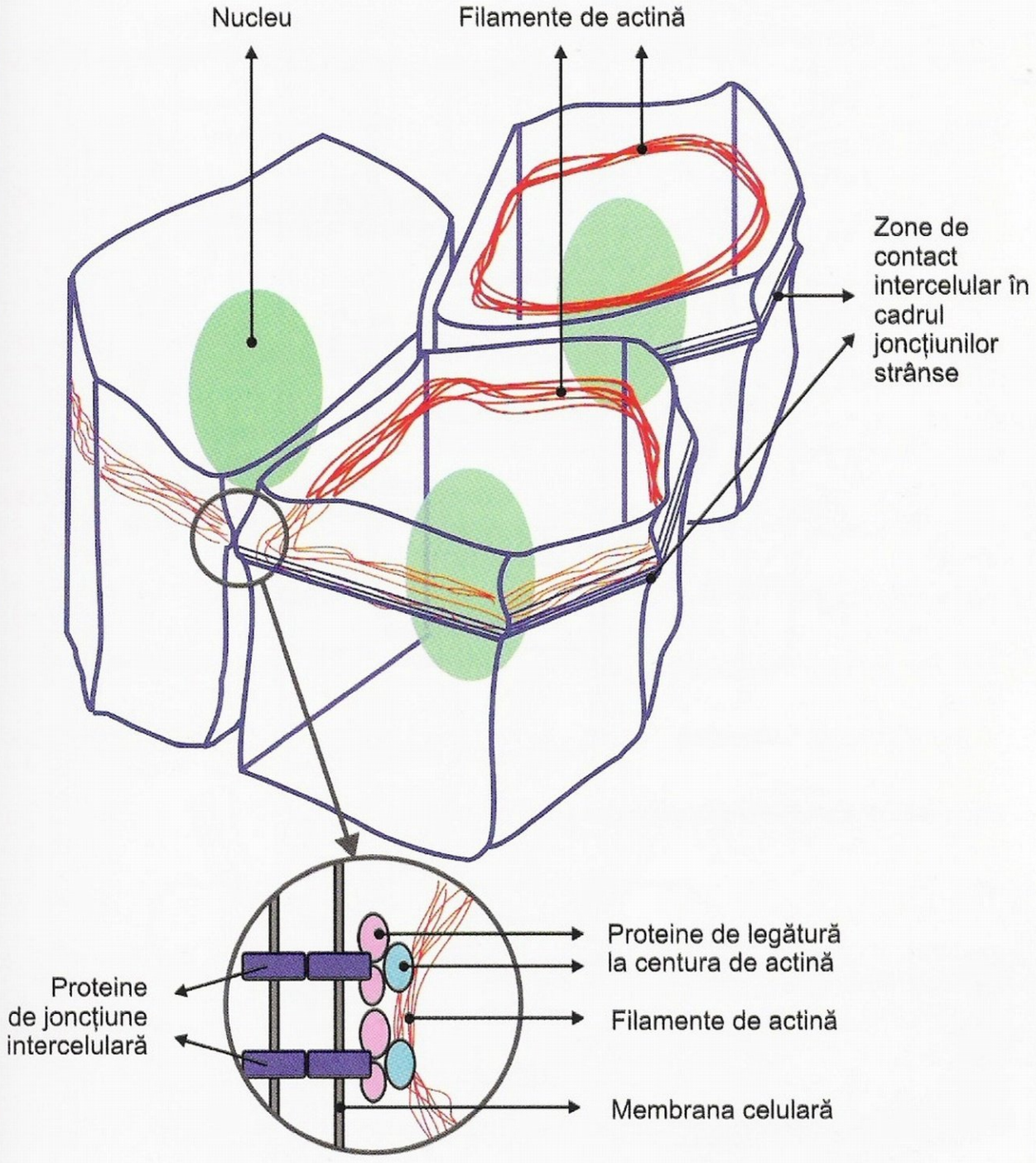

Nucleu
Filamente de actină
Zone de contact intercelular în cadrul joncțiunilor strânse
Proteine de legătură la centura de actină
Filamente de actină
Membrana celulară
Proteine de joncțiune intercelulară

Figura 28. Joncțiuni strânse. Sunt redate simplificat un număr de celule epiteliale, pentru a evidenția modul cum sunt conectate prin joncțiunile strânse. Imaginea mărită reprezintă structura biochimică a joncțiunilor strânse.

Sunt proteine endocelulare, care conectează domeniul intracitoplasmatic al cadherinelor de filamentele intermediare (citokeratine). Filamentele intermediare (tonofilamentele) se inseră pe proteinele intermediare, apoi se continuă transmembranar, ocolind nucleul, pentru a se insera pe alți desmozomi; practic, conectează desmozomii la citoschelet.

3. Hemidesmozomii

Funcție: Sunt structuri specializate de membrană care leagă celulele bazale de matricea extracelulară, respectiv membrana bazală (probabil laminina din lamina lucida).

Endocelular, sunt legate de citoschelet, respectiv de rețeaua de tonofilamente. Sunt prezenți numai la polul bazal al celulelor bazale.

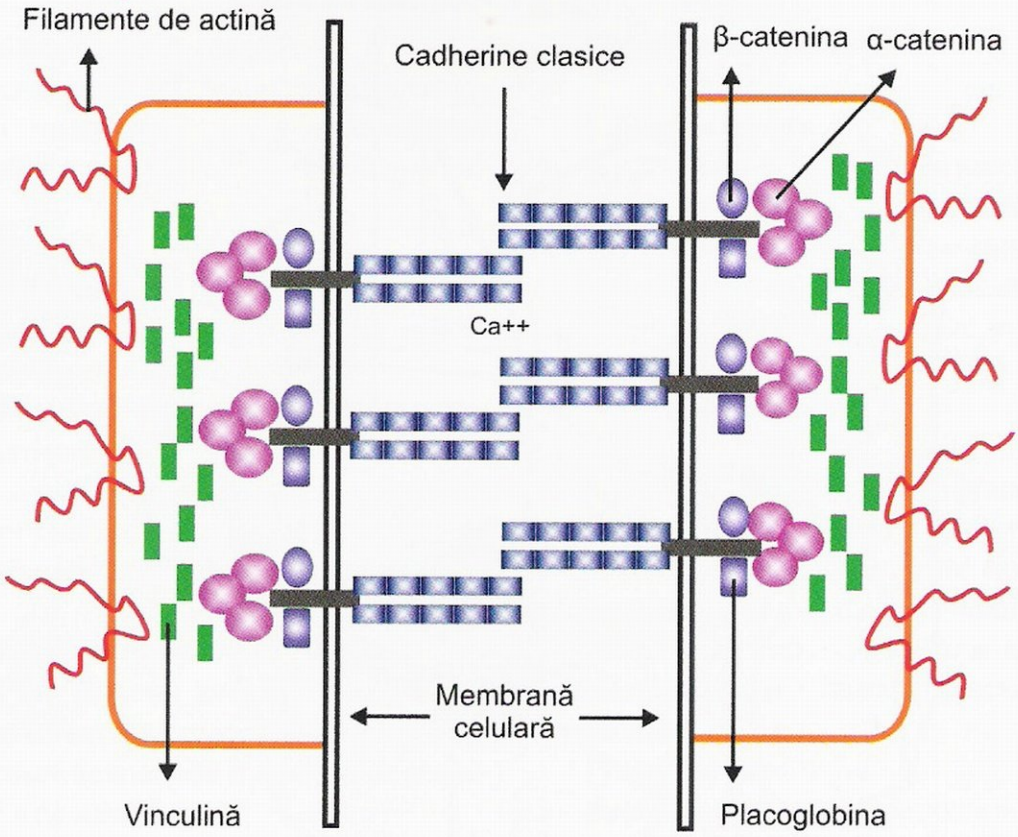


Figura 29. Zonula Adherens Structura biochimică.

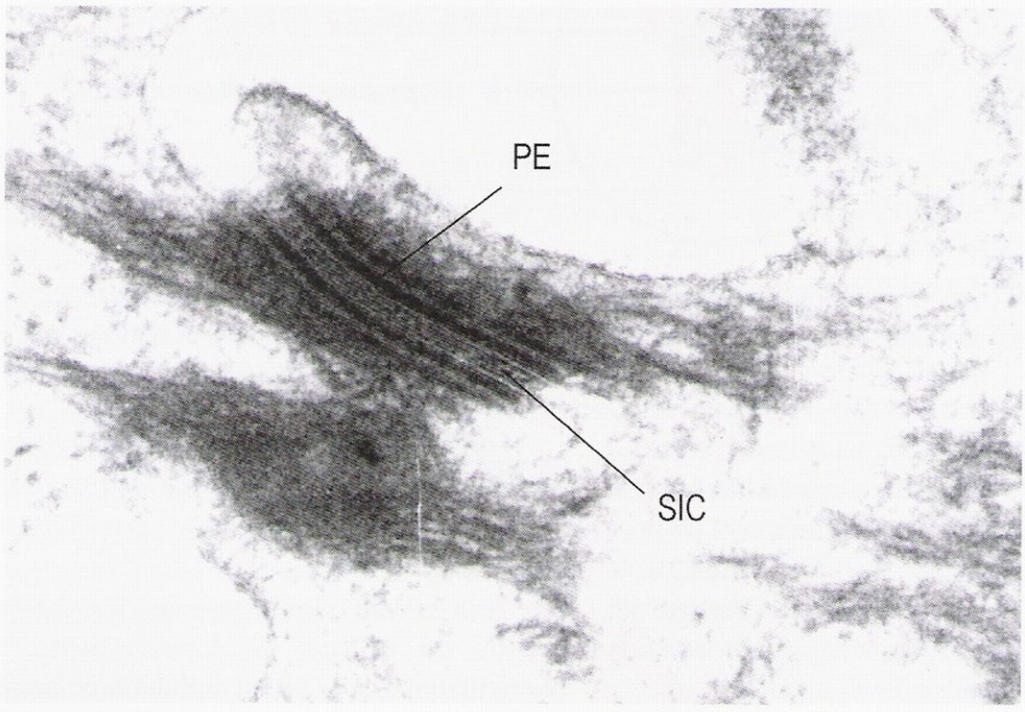


Figura 30. Desmozomi aspect electronomicroscopic.PE-placă electronodensă, SIC-spațiu intercelular.x 64000. Prin amabilitatea domnului Prof. Nicolae Ionescu.

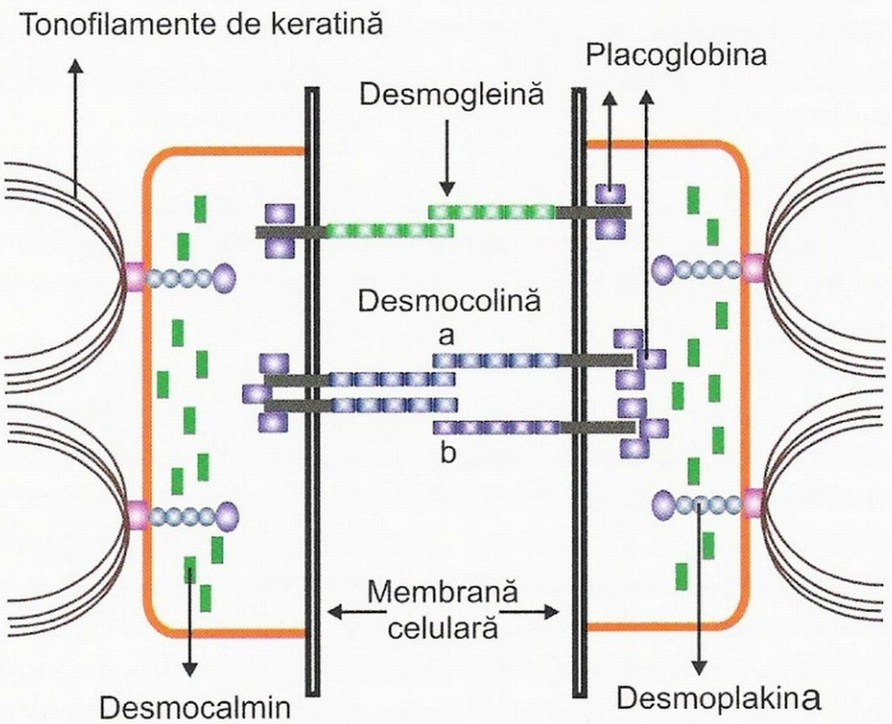


Figura 31. Desmozomi.Schemă.

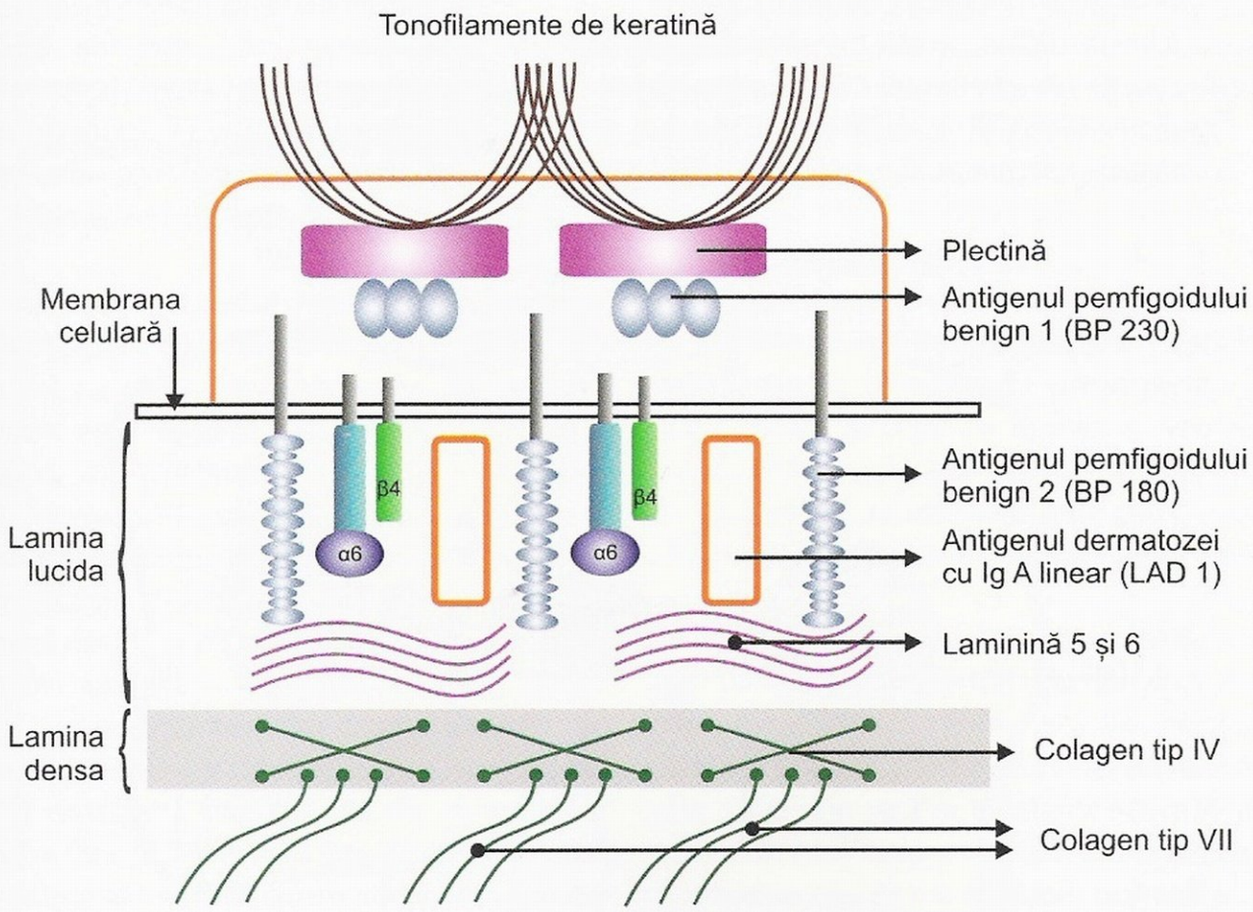


Figura 32. Diagramă reprezentând structura biochimică a hemidesmozomilor și membrana bazală

Spre deosebire de desmozomi, prezintă un complex de adeziune asimetric, întrucât membrana bazală nu prezintă un complex de adeziune similar, cu care să se poată lega.

Structură (Fig. 32):

Proteinele transmembranare

Integrinele $\alpha 6\beta 4$, cuplate în dimeri care se leagă la matricea extracelulară (laminina 5, 6). Prin capătul endocelular, integrinele se leagă, prin proteinele intermediare, la citoschelet. Integrinele $\alpha 6\beta 4$ funcționează și ca receptori de membrană pentru semnalele fiziologice ce reglează organizarea citoscheletului, proliferarea, diferențierea celulară și apoptoza (25).

Antigenul penfigoidului bulos (BP 2) este o proteină transmembranară, de 180 KDa, cu un domeniu extracelular mare, asemănător colagenului, format din 15 subunități. Prin domeniul extracelular se leagă de proteinele membranei bazale (laminină), iar prin cel intracelular de proteinele de inserție din placă (plectină și BP-230).

Proteinele de legătură (intermediare)

Conectează proteinele transmembranare de rețeaua de tonofilamente. Sunt antigenul penfigoidului bulos 1 (BP 1 sau BP 230) și plectina, un polipeptid de dimensiuni mari (26). Ambele proteine au un rol crucial în asigurarea rezistenței mecanice a celulelor, conectând citoscheletul de complexele de legătură ale hemidesmozomilor cu membrana bazală.

Notă: Atât BP 180, cât și BP 230, sunt țintele anticorpilor din penfigoidul benign al mucoaselor.

Filamentele intermediare

Se fixează pe proteinele de legătură ale hemidesmozomilor.

Notă: Filamentele de ancorare care conectează hemidesmozomii de membrana bazală sunt alcătuite din laminina 5 și 6, LAD1 (antigenul dermatozei cu IgA linear) și se extind de la hemidesmozomi până la lamina densa.

Contactele focale (focal adhesions)

Funcție: Fac legătura între celulele epiteliale și matricea extracelulară. Sunt foarte importante în motilitatea celulară.

Structură:

Proteinele transmembranare

Este formată din integrine $\alpha 5\beta 1$, care conectează contactele focale la fibronectină.

Proteinele de legătură (intermediare)

Sunt proteine endocelulare, care conectează

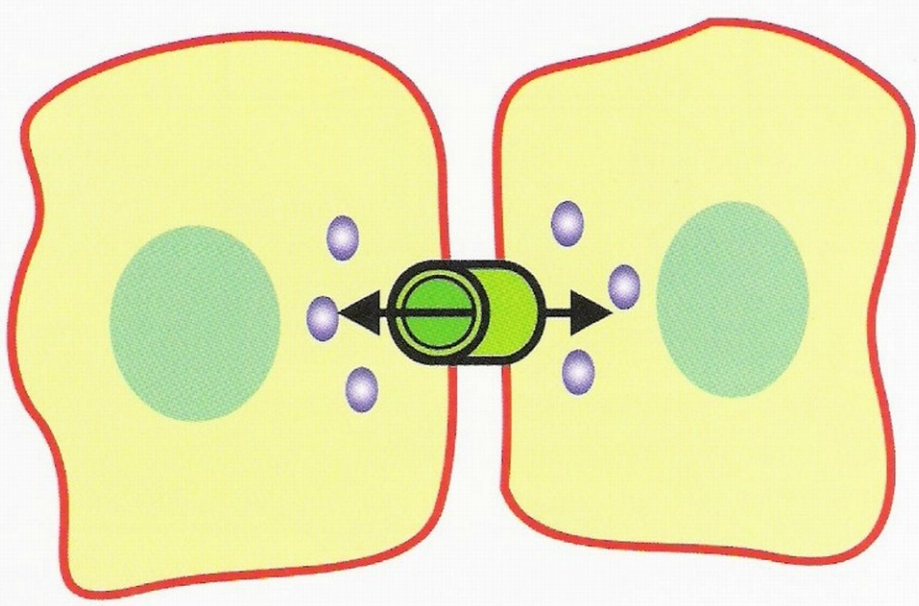


Figura 33. Joncțiuni de comunicare. Mod de transport intercelular al diferitelor molecule.

integrinele la citoschelet (vinculina, talina).

Filamentele de actină sunt fascicule de actină care se inseră pe proteinele de legătură din contactele focale.

Joncțiuni de comunicare (gap jonctions)

Sunt joncțiuni intercelulare care activează ca un canal de comunicare între două celule vecine (Fig. 33).

Fiecare astfel de joncțiune este compusă dintr-o structură specială, numită *conexon*, care se unește cu un alt conexon al celulei vecine. Fiecare conexon este alcătuit din șase proteine, numite *conexine*, care sunt asamblate intr-o structură în formă de canal (Fig. 34).

Gap jonction actionează astfel ca un canal intercelular, cu rol în semnalizarea intercelulară, transportul de molecule de mici dimensiuni, substanțe nutritive, metaboliți, ioni etc. Există o specificitate biochimică a fiecărei joncțiuni de comunicare, dată de caracteristicile proteinelor care o alcătuiesc.

IV. Funcțiile mucoasei bucale – noțiuni de fiziologie epitelială

Homeostazia epitelială

Ca și pielea, epiteliul mucoasei bucale se descuamează, iar celulele eliminate sunt înlocuite permanent cu altele din profunzime. Acest „flux" dinamic este asigurat prin mitoza continuă a celulelor stratului bazal. Există astfel un echilibru între celulele care se pierd și cele care iau naștere în permanență. Noțiunea de homeostazie epitelială semnifică deci relația echilibrată între producția celulară din straturile profunde și pierderea celulară din suprafață.

Descuamarea celulelor de suprafață se datorează separării lor de straturile subiacente, datorită distrugerii programate ale conexiunilor intercelulare (27) (probabil datorită unor enzime eliberate în spațiul extracelular odată cu conținutul corpusculilor Odland). Oricum ar avea loc, această descuamare celulare este un mecanism important de eliminare a microorganismelor sau altor substanțe străine de pe suprafața mucoasei. Timpul de eliminare al stratului superficial ar fi de 4-5 ore (28).

În funcție de capacitatea lor de diviziune, celulele bazale se subîmpart în: celule de tip progenitor (generativ) și celule de tip maturativ.

• Celulele de tip progenitor

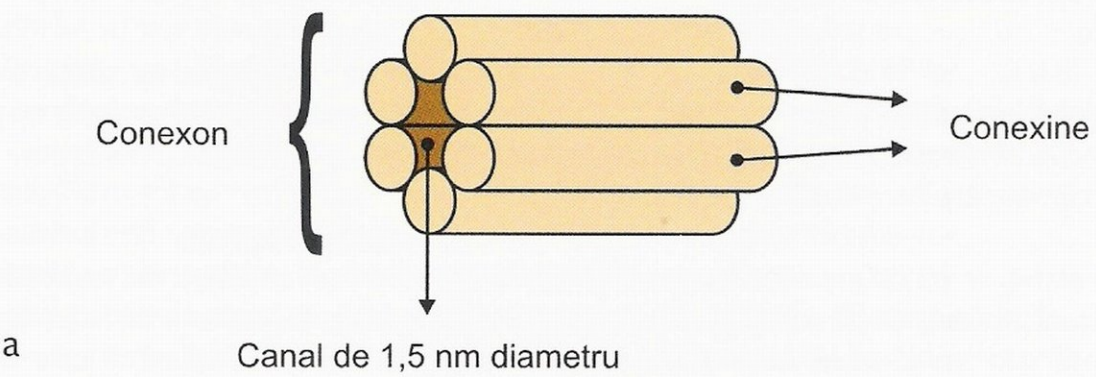
Sunt situate în stratul bazal sau parabazal; au tendința să se adune în grupuri la vârful prelungirilor interpapilare. După diviziune, fiecare celulă poate rămâne în compartimentul progenitor sau poate intra în grupul de tip maturativ. Un mic număr de celule vor rămâne în grupul progenitor, luând denumirea de *celule stem*.

Celulele stem au un ritm de diviziune foarte lent, având ca funcție producerea *de noi celule bazale* și menținerea capacității generative a epiteliului (29, 30, 31). Întrucât se divid rareori, celulele stem au capacitatea de a conserva tiparul genetic al țesutului (știut fiind că ADN-ul este mai vulnerabil în timpul mitozei). Până în prezent, nu există markeri celulari specifici pentru celulele stem. Cea mai mare parte a celulelor progenitorii intră însă în compartimentul maturativ.

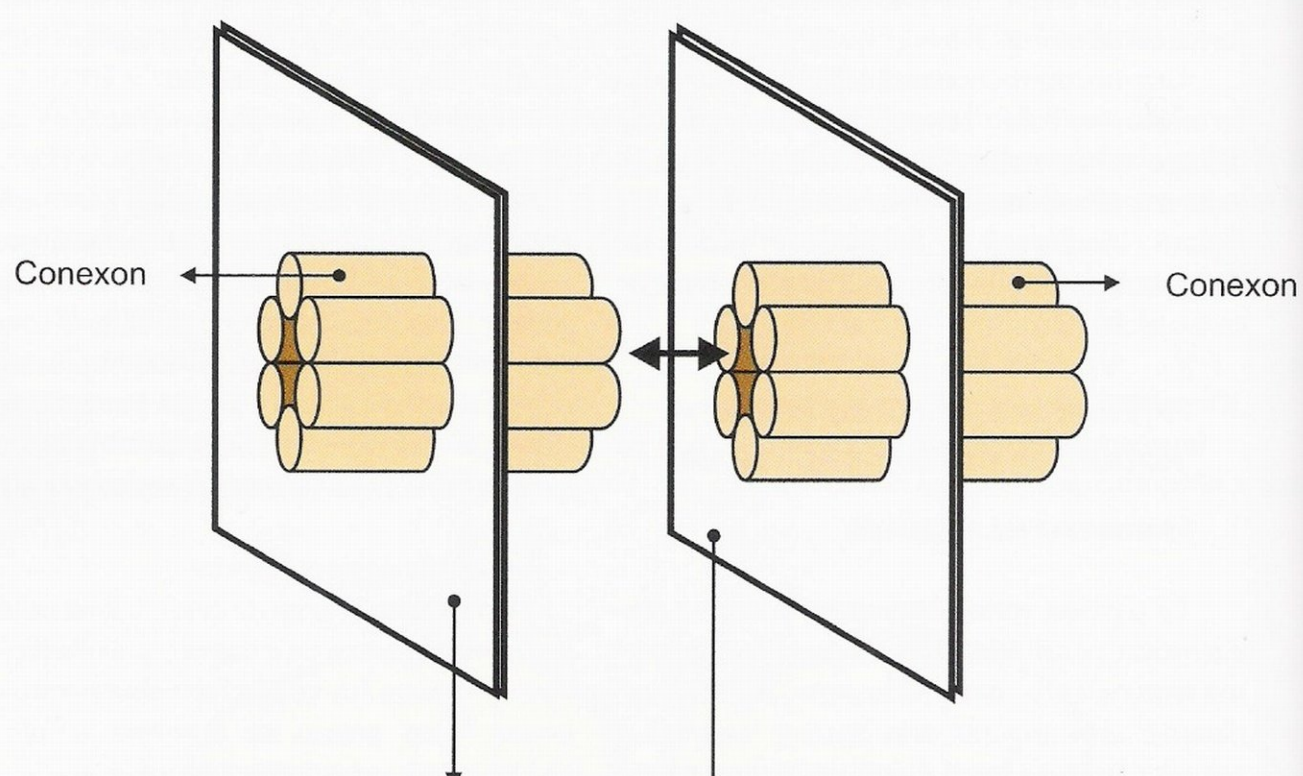
• Celule de tip maturativ

Constituie un grup de celule (clonă celulară), a cărei funcție este de a asigura, prin multiple diviziuni, necesarul de celule disponibile pentru maturare. Acest proces se numește *amplificare mitotică*. Maturarea celulară se poate face fie către un epiteliu de tip keratinizat, fie către unul de acoperire, fiecare având specificul său (vezi capitolul Histologie).

Controlul proliferării epiteliale este supravegheat de anumite gene ADN numite *protooncogene*, ele având ca funcție reglarea creșterii și diviziunii celulare, precum și a ritmului mitotic. În plus, o serie întreagă de substanțe active biologic, cum sint citokinele și factorii de creștere, influențează creșterea și diviziunea normală a acestor celule. Printre acești factori putem enumera: Il.1, EGF (epithelial growth factor), TGF 2 (trans-



a



b

Figura 34. Structura biochimică a joncțiunilor de comunicare. a) Un conexon.
b) Doi conexoni a două celule adiacente și modul lor de asamblare

forming growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) (32, 33, 34).

Ritmul mitotic este rezultatul echilibrului dintre factorii stimulatori și factorii inhibitori ai acestui proces. Activitatea mitotică mai este influențată și de alți factori, cum ar fi stresul sau inflamația. Ritmul mitotic mai poate fi apreciat prin așa-numitul *index mitotic* sau *turn-over epitelial*; el reprezintă timpul necesar pentru ca o celulă din stratul bazal să se dividă și să parcurgă întreaga grosime a epiteliului . Turn-over-ul epitelial variază în funcție de diferitele epitelii studiate (35). Pentru epiteliul cavității bucale, el se situează între 14 și 20 de zile, în funcție de diferitele zone. Epiteliul keratinizat prezintă un ritm mitotic mai lent decât cel de acoperire.

O dată cu procesul de maturare și diferențiere celulară, se schimbă și diferitele citokeratine sau proteine de structură, pe măsura înaintării spre straturile superficiale.

Interrelația epiteliului cu celulele imunocompetente din mucoasă

Datele de cercetare științifică ale ultimilor ani au adus dovezi tot mai clare că între keratinocite și celulele imunitare din piele sau mucoasă există o iterrelație foarte strânsă, care asigură apărarea imunitară locală. Vectorul principal al acestei legături îl constituie citokinele – mesageri imunitari solubili, ce controlează fiziologia celulară. Astfel, keratinocitele, sub acțiunea diferiților stimuli, pot secreta o serie de citokine: interleukine (1, 6, 7, 8, 10, 11, 12), factori de stimulare a coloniilor (G/CSF, M/CSF, G/M-CSF), TNFα, toate având o acțiune de modulare a celulelor Langerhans (32). Acestea, la rândul lor, secretă IL-1, care activează limfocitele T. Limfocitele T activate vor secreta IL-2, care declanșează proliferarea celulelor T capabile să dea un răspuns la o solicitare antigenică.

IL-1 produsă de celulele epiteliale va atrage celulele T activate în epiteliu, care vor controla acest conflict imunitar.

Interrelația epiteliu-corion în mucoasa bucală (Fig. 35)

Epiteliul și conjunctivul sunt două țesuturi vecine, de origine embrionară diferită, care formează o singură structură: mucoasa bucală. Ele se influențează reciproc, atât în procesul de morfogeneză, cât și în homeostazia mucoasei din viața adultă. Astfel, citokinele produse de celulele epiteliale, cum este IL-1, pot influența metabolismul țesutului conjunctiv vecin, creșterea fibroblastelor, sinteza fibrelor con-

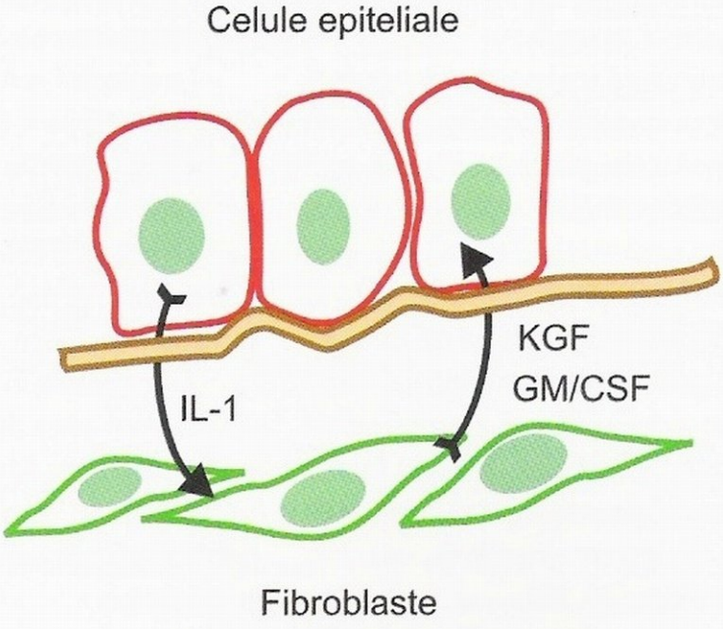


Figura 35. Interrelația funcțională epiteliu-corion.

junctive sau a substanței fundamentale. La rândul său, țesutul conjunctiv are un rol important în morfogeneza, diferențierea și fiziologia normală a epiteliului.

Morfogeneza epiteliului este influențată de factorii solubili secretați de fibroblaste: KGF (keratinocyte growth factor) sau G/M-CSF. La rândul său, IL-1, produsă de celulele epiteliale, stimulează fibroblastele în această sinteză. Morfogeneza epitelială depinde de următorii factori (35):

- Proprietățile intrinsece ale celulelor epiteliale
- Contactul direct cu matricea proteică (substanța fundamentală) a țesutului conjunctiv
- Acțiunea factorilor stimulatori solubili produși de către fibroblaste
- Diferențierea celulelor epiteliale depinde, la rândul său, de factorii solubili produși de fibroblaste (KGF, G/M-CSF).

Funcția de barieră și permeabilitatea mucoasei bucale

Ca și alte mucoase din organism, mucoasa bucală prezită această dublă funcție de barieră și structură permeabilă. Funcția de barieră acționează mai ales în cazul produselor microbiene și a substanțelor nocive ce pot pătrunde odată cu alimentele. *Permeabilitatea mucoasei bucale* este diferită în funcție de tipul de mucoasă studiat și, respectiv, de zonele topografice.

Mucoasa keratinizată (palat, gingii) prezintă cel mai mic grad de permeabilitate. Urmează apoi mucoasa jugală și mucoasa planșeului bucal, care este cea mai permeabilă zonă a cavității bucale (36, 37). Permeabilitatea mucoasei bucale mai depinde de tipul de substanțe studiat, greutatea moleculară, structura chimică, Ph-ul și gradul de ionizare în cazul soluțiilor. În general, macromoleculele penetrează epiteliul mai ușor decât ionii, iar moleculele mici mai ușor decât macromoleculele. Un factor important îl constituie lipo- sau hidrosolubilitatea acestor substanțe. Penetrarea maximă o au substanțele ușor liposolubile (38, 39).

Prin studiile de permeabilitate efectuate experimental (35, 40) s-a constatat că substanțele, în funcție de proprietățile lor chimice, străbat epiteliul pe două căi:

- Transcelular – se referă la materialul care este transportat prin celulă, trecând prin membrană și citoplasmă;
- Intercelular, se referă la materialul transportat printre celule.

Astfel, epiteliul de suprafață poate prelua rapid anumite substanțe, iar odată saturat, substanțele respective nu se mai pot absorbi. Treptat, materialul va difuza către straturile profunde, stratul superficial funcționând astfel ca un rezervor. Un factor deosebit de important în permeabilitatea epitelială este *structura chimică a substanței intercelulare* din straturile superficiale. După cum s-a mai arătat, aceasta este formată din conținutul lipidic al veziculelor Odland produse în straturile superficiale ale epiteliului și exocitate la nivel extracelular, unde formează o eficientă barieră (41, 42). Aceste lipide sunt, pentru mucoasa keratinizată, ceramidele sau acetilceramidele, iar pentru mucoasa de acoperire, glicozilceramidele. Aceste lipide mai conțin colesterol și acizi grași saturați. Lipidele din spațiile intercelulare contractă legături chimice cu proteinele din structura fostelor celule ce formează un strat proteic fibros la suprafața epiteliului, dând naștere astfel unei eficiente bariere la acest nivel. Această structură lipoproteică de suprafață, ce formează stratul cornos, înlocuiește complet fostele celule (43, 44, 45).

La epiteliul nekeratinizat, acest strat este mult mai puțin evident decât la epiteliul keratinizat. La acest tip de epiteliu principala barieră de suprafață o constituie lipidele intercelulare (46, 47). Acest tip de barieră este relativ permeabil pentru apă sau soluții, dar aproape impermeabil pentru macromolecule proteice.

În concluzie, în funcție de tipul de mucoasă în cauză, vom avea de-a face cu straturi-barieră superficiale relativ diferite ca structură și, bineînțeles, ca proprietăți de permeabilitate, fapt important pentru aplicarea medicației topice.

Bibliografie

1. Sawaf, M. H., Ouhayoun, J. P., Forest, N. – „Cytokeratin profiles in oral epithelia: a review and a new classification", J Biol Bucale, 1991;19:187-198.

2. Alvares, O. F., Meyer, J. – „Variable features and regional differences in oral epithelium", în *Current Concepts of the Histology of Oral Mucosa*, Squier, C. A., Meyer, J. (Eds), Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1971, 97.

3. Squier, C. A., Johnson, N. W., Hopps, R. M. – „Human Oral Mucosa: Development, Structure and Function", Blackwell Scientific, Oxford, 1976.

4. Collins, L. M., Dawes, C. – „The surface area of the adult human mouth and the thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa", J. Dent Res 1987;66:1300-2.

5. Eckhart, L., Reinisch, Christina, Inoue, S., Messner, P., Dockal, M., Mayer, C., Tschachler, E. – „A basement membrane-like matrix formed by cell-released proteins at the medium/air interface supports growth of keratinocytes", European Journal of Cell Biology, 2003;82:549-555.

6. Mangeat, P., Roy, C., Martin, M. – „ERM proteins in cell adhesions and membrane dynamics", Trends Cell Biol 2002;9:187-192.

7. Selby, J. C., et al. – „Anchoring junctions and cytoskeletal networks in an epithelial sheet: mechanical characterization using elastic microfabricated membranes", University of Illinois at Urbana-Champaign, 2003 Summer Bioengineering Conference, June 25-29, Sonesta Beach Resort in Key Biscayne, Florida.

8. Dale, B. A., Ling S. Y. – „Evidence of a precursor form of stratum corneum basic protein in rat epidermis", Biochemistry 1979;18:3539-46.

9. Dale, B. A., Holbrook K.A., Steinert P.M. – „Assembly of stratum corneum basic protein and keratin filaments in macrofibrils", Nature 1978;276:729-31.

10. Rice, R. H., Green, H. – „The cornified envelope of terminally differentiated human epidermal keratinocytes consists of cross-linked protein", Cell 1977;11:417-22.

11. Simon, M., Green, H., – „Participation of membrane-associated proteins in the formation of the cross-linked envelope of the keratinocyte", Cell 1984;36:327-34.

12. Matoltsy, A.G., – „Keratinization", J Invest Dermatol 1976;67:20-5.

13. Elias, P. M., Friends, D. S., – „The permeability barrier in mammalian epidermis", J Cell Biol 1975;65:180-91.

14. Mehrel, T., Hohl, D., Rothnagel, J. A., Longley, M. A., Bundman, D., Cheng, C., et al. – „Identification of a major keratinocyte cell envelope protein, loricrin", Cell 1990;61:1103-12.

15. Candi, E., Melino, G., Mei, G., Tarcsa, E., Chung, S. I., Marekov, L. N., et al. – „Biochemical, structural, and transglutaminase substrate properties of human loricrin, the major epidermal cornified cell envelope protein", J Biol Chem 1995;270:26382-90.

16. Scully, C., et al. – „Epithelial biology", Oral Diseases (2005) 11, 58-71.

17. O'Toole, E. A., Peter Marinkovich, M., Hoeffler, W. K., Furthmayr, H., Woodley, D. T. – „Laminin-5 Inhibits Human Keratinocyte Migration", Experimental Cell Research 1997;233:330-339.

18. Squier, C. A., Finkelstein, M. W. – „Oral mucosa", în *Oral histology, development, structure and function*, St. Louis (MO): CV Mosby; 1998; 345-85.

19. Yamazaki, K., Ohmori, T., Kumagai, Y., Makuuchi, H., Eyden, B. – „Ultrastructure of oesophageal melanocytosis", Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991;418:515-22.

20. Terris, B., Potet, F. – „Structure and role of Langerhans' cells in the human oesophageal epithelium", Digestion 1995;56(Suppl 1):9-14.

21. Harmese, J. L., Carey, F. A., Baird, A. R., Craig, S. R., Christie, K. N., Hopwood, D., et al. – „Merkel cells in the human oesophagus", J Pathol 1999;189:176-9.

22. Presland, R. B., Dale, B. A. – „Epithelial structural proteins of the skin and oral cavity: function in health and disease", Crit Rev Oral Biol Med 2000;11:383-408.

23. Frenette, P. S., Wagner, D. D. – „Molecular Medicine. Adhesion Molecules Part I", New Engl J Med 1996;334:1526-1529.

24. Frenette, P. S., Wagner, D. D. – „Adhesion Molecules – Part II: Bloos vessels and blood cells", New Engl J Med 1996;335:43-45.

25. Elias, P. M., Matsuyoshi, N, Wu, H, et al. – „Desmoglein form distribution affects stratum corneum structure and function", J Cell Biol 2001;153: 243-249.

26. Zilikens, D, Mascaro, J. M., Rose P.A., et al. – „A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid", J Invest Dermatol 1997a;109:679-683.

27. Madison, K. C., Sando, G. N., Howard, E. J., True, C. A., Gilbert, D., Swartzendruber, D. C., et al. – „Lamelar granule biogenesis: a role for ceramide glucosyltransferase, lysosomal enzyme transport, and the Golgi", J Investig Dermatol Symp Proc 1998;3:80-6.

28. Kvidera, A., Mackenzie, I. C. – „Rates of clearance of the epithelial surfaces of mouse oral mucosa and skin", Epithelial Cell Biol 1994;3:175-80.

29. Hume, W. J., Potten, C. S. – „Advances in epithelial kinetics – an oral view", J Oral Pathol 1979;8:3-22.

30. Hume, W. J., Potten, C. S. – „Proliferative units in stratified squamous epithelium", Clin Exp Dermatol 1983;8:95-106.

31. Bickenbach, J. R. – „Identification and behaviour of label-retaining cells in oral mucosa and skin", J Dent Res 1981;60:1620-2.

32. Feliciani, C., Gupta, A. K., Sauder, D. N. – „Keratinocytes and cytokine/growth factors", Crit Rev Oral Biol Med 1996;7:300-18.

33. Marcinkiewicz, M., Grabowska, S. Z., Czyzewska, E. – „Role of epidermal growth factor (EGF) in oesofageal mucosal integrity", Curr Med Res Opin 1998;14:145-53.

34. Kamer, A. R., Krebs, L., Hoghooghi, S. A., Liebow, C. – „Proliferative and apoptotic responses in cancers with special reference to oral cancers", Crit Rev Oral Biol Med 1990;10:58-78.

35. Squier, C. A., Kremer, Mary – „Biology of Oral Mucosa and Esophagus", J Natl Cancer Inst Monogr 2001;29:7-15.

36. Pimlott, S. J., Addy, M. – „A study into the mucosal absorbtion of isosorbide dinitrate at different intraoral sites", Oral Surg, 59, 145, 1985.

37. Kaaber, S. – „The permeability and barrier functions of the oral mucosa with respect to water and electrolytes", Acta Odontol Scand, 32 (Suppl 66), 26, 1974.

38. Walton, R. P. – „Sublingual administration of drugs", JAMA, 124, 138, 1944.

39. Bickel, M. H., Weder, H. J. – „Buccal absorption and other properties of pharmacokinetic importance of imipramine and its metabolites", J Pharm Pharmacol, 21, 160, 1969.

40. Squier, C. A. – „The permeability of Oral Mucosa", Crit Rev in Oral Biol and Med, 1991;2(1):13-32.

41. Elias, P. M., Brown, B. E., Fritsch, P., Garbe, J., Gray, M., White, R. J. – „Localisation and composition of lipids in neonatal mouse stratum granulosum and stratum corneum", J Invest Dermatol, 73, 339, 1979.

42. Elias, P. M. – „Lipids and the epidermal permeability barrier", Arch Dermatol Res, 270, 95, 1981.

43. Sudbo, J., Ried, T., Bryne, M., Kildal, W., Danielsen, H., Reith, A. – „Abnormal DNA content predicts the occurence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches", Oral Oncol 2001;37:558-65.

44. Elias, P. M., Cullander, C., Mauro, T., et al. – „The secretory granular cell: the outermost granular cell as a specialised secretory cell", J Investig Dermatol Symp Proc 1998;3:87-100.

45. Kalinin, A., Marekov, L. N., Steinert, P. M. – „Assembly of the epidermal cornified cell envelope", J Cell Sci 2001;114:3069-70.

46. Wertz, P. W., Swartzendruber, D. C., Squier, C. A. – „Regional variation in the structure and permeability of oral mucosa and skin", Adv Drug Del Rev 1993;12:1-12.

47. Law, S., Wertz, P. W., Swartzendruber, D. C., Squier, C. A. – „Regional variation in content, composition and organization of porcine epithelial barrier lipids revealed by thin-layer chromatography and transmission electron microscopy", Arch Oral Biol 1995;40:1085-91.

Imunologia mucoasei bucale
O trecere în revistă

Cavitatea bucală este confruntată cu o solicitare antigenică permanentă, reprezentată de diferiti germeni, substanțe nealimentare, pătruse odată cu alimentele, ce pot avea efecte alergizante. Mai mult, unii din acești germeni pot prezenta o virulență deosebită (ex.: streptococul betahemolitic, stafilococul aureu etc.). Mucoasa bucală reușește să facă față de cele mai multe ori acestor solicitări, datorită barierelor sale de apărare și datorită sistemului său imunitar foarte bine pus la punct. Factorii care contribuie la apărarea mucoasei bucale sunt:

- *Structura propriu-zisă a mucoasei (v. cap. I)*
- *Apartenența la sistemul imun al mucoaselor (CMIS)*
- *Saliva și peptidele antimicrobiene*
- *Țesuturile limfoide bucale*
- *Imunitatea generală a organismului, umorală și celulară.*

Compartimentarea sistemului imun

Prin aprofundarea cunoștințelor de imunologie s-a constatat că fiecare aparat sau chiar organ posedă o funcție imunitară proprie. Astfel, pe lângă organele imunitare „clasice", ca măduva osoasă, timusul, ganglionii limfatici, splina, au mai fost recunoscute ca având un important rol imunitar pielea, sistemul imun comun al mucoaselor (C.M.I.S.), ochiul, ficatul, sistemul nervos.

I. Sistemul imun comun al mucoaselor (C.M.I.S.)

Mucoasele organismului reprezintă principala barieră de apărare a interiorului corpului față de mediu. Suprafața totală a mucoaselor este de aproximativ 400 mp, comparativ cu cca 2 mp, cât reprezintă pielea (1). Prezența diverselor celule și molecule cu rol de apărare la nivelul mucoaselor reprezintă o importantă diviziune a sistemului imun general, care are ca funcție inducerea și menținerea funcției de apărare a acestor mucoase. Apărarea mucoaselor se face atât prin intermediul unor *factori imunitari nespecifici* (peptidele antimicrobiene, lizozimul, peroxidaza, Ig A secretor), cât și prin sistemul imun propriu-zis.

• Peptidele antimicrobiene epiteliale

Sunt unul dintre cele mai vechi mijloace de protecție a suprafețelor corpului, apărând încă de la nevertebrate (insecte). Ele fac parte din structurile de apărare înnăscute, extraimunitare, cu rol de protecție (2). Peptidele antimicrobiene prezintă un spectru larg de activitate antimicrobiană, având un rol important în temperarea activității florei microbiene saprofite de suprafață. Acțiunea lor este asemănătoare unui antibiotic cu spectru larg, fiind

eficientă atât asupra germenilor Gram-pozitivi, cât și negativi (3), este rapidă și nespecifică. La nivelul mucoaselor, peptidele antimicrobiene acționează sinergic cu alți factori imunitari antimicrobieni.

• Ig A-ul secretor

Este un tip major de imunoglobulină, are o structură particulară; cantitatea secretată zilnic în organism, în salivă, lacrimi, secreții respiratorii etc. este de cca 9 g, comparativ cu Ig G-ul circulant, aprox. 3 g (4).

Este o imunoglobulină adaptată să acționeze extravascular pe suprafețele mucoaselor. Declanșarea sintezei și secreției de Ig A secretor are loc într-un compartiment imunitar aparte numit *Sistemul Imun Comun al Mucoaselor* (C.M.I.S.).

Sistemul imun comun al mucoaselor este compus din două compartimente (5) (Fig. 1):

a. Compartimentul inductor, de ex. plăcile Peyer din intestin (structurile GALT – gut associated lymphoid tissues) sau structurile limfatice bronșice (struct BALT – bronchus associated lym-

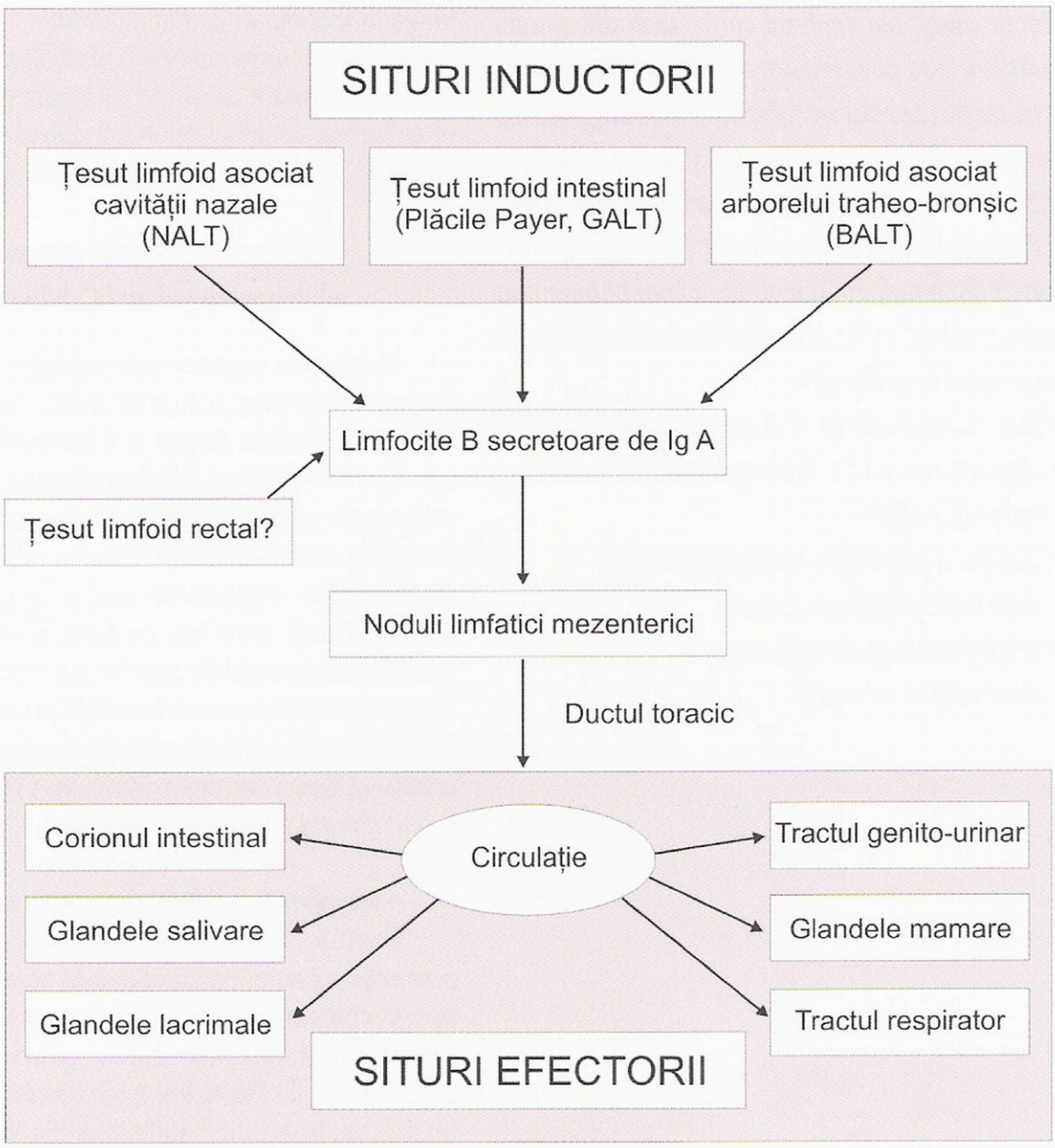


Figura 1. Reprezentare schematică a Sistemului imunitar comun al mucoaselor (CMIS), cu împărțirea în două compartimente - inductor și efector.

phoid tissues). La acest nivel antigenele declanșează un răspuns imun specific, având ca rezultat apariția unor celule capabile de sinteza Ig A secretor.

b. Compartimentul efector este reprezentat de totalitatea structurilor glandulare anexe mucoaselor, unde are loc producția acestor anticorpi specifici (ex. Glandele intestinale, gl. salivare, lacrimale etc.)

Aceste două situsuri, inductor și efector, compun C.M.I.S. Glandele salivare fac și ele parte din acest sistem. Celulele producătoare de Ig A de la acest nivel provin din structurile limfoide intestinale.

Corionul mucoasei intestinale conține importante formațiuni limfoide inductorii, structurile GALT. Ele sunt formate din aglomerări de celule limfatice, ce formează foliculi limfoizi situați imediat sub mucoasa intestinală, în corion. Mucoasa acoperitoare este formată dintr-un strat de celule în contact direct cu foliculii limfoizi, numite *celule M* (membranoase). Aceste celule, care acoperă efectiv plăcile Peyer, nu posedă microvili, prezintă o intensă activitate pinocitară și de transport molecular din lumenul intestinal către structurile limfatice (6). Celulele M funcționează ca un „dispecer" imunitar, capabil să trieze și să transporte transmucos substanțele din conținutul intestinal. Întrucât celulele M nu funcționează ca celule prezentatoare de antigen, substanțele transportate vor fi transmise celulelor din structurile GALT. Marea masă a lor este formată din celule B, adunate în foliculi de mari dimensiuni, foarte activi funcțional. Celulele T ocupă spațiile dintre foliculi, fiind situate la periferia acestora. Foliculii limfatici conțin, de asemenea, numeroase macrofage (Fig. 2).

În structurile GALT are loc un proces imunitar complex, care realizează un echilibru funcțional dintre capacitatea acestora de a reacționa la potențialii agenți patogeni intestinali și de a nu reacționa la alte antigene din hrană sau din flora microbiană saprofită din intestin.

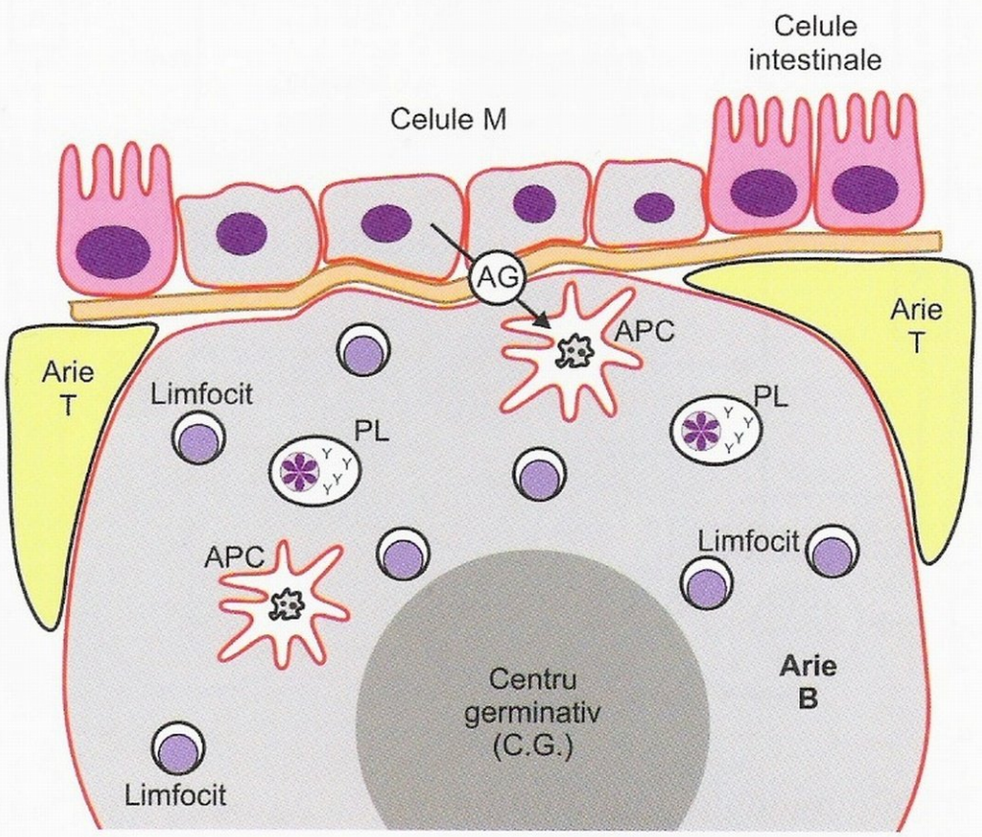


Figura 2. Organizarea structurilor GALT.
AG = antigen pinocitat și transmis celulelor prezentatoare de antigen
APC = celule prezentatoare de antigen. PI = plasmocite.

În funcție de tipul de antigen în cauză, la nivel intestinal se pot obține următoarele feluri de răspuns (7):

• Expunerea la antigene solubile, cum ar fi principiile alimentare sau produsele florei microbiene saprofite intestinale, duce la apariția „toleranței imunitare" (lipsă de răspuns imun).

• Expunerea la antigene microbiene vii, în multiplicare, duce la apărare imunitară generală și sinteza de Ig A prin „comutare imunologică".

Când acest echilibru este perturbat, apar răspunsuri de tip alergic sau reacții de intoleranță la nivel intestinal, cum sunt cele apărute în copilărie (8). Persistența, și în viața adultă, a acestor răspunsuri anormale, duce la apariția unor reacții inflamatorii intestinale, cum ar fi intoleranța la gluten (9).

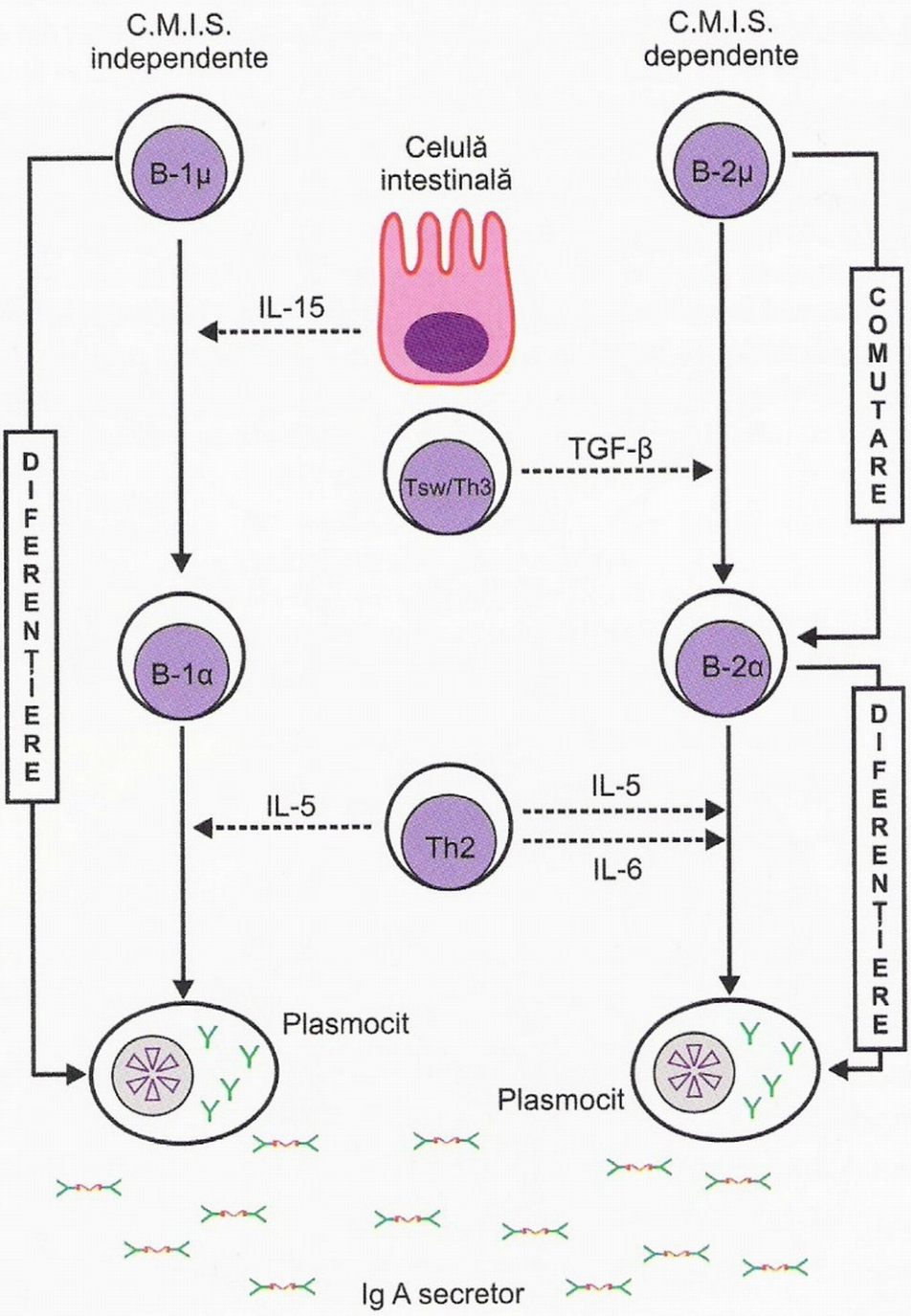


Figura 3. Reprezentare schematică a celor două căi de comutare a secreției de Ig A, dependente și independete de CMIS. Tsw = T switcher (comutant)

Toleranța imunitară

Este influențată de natura antigenului, doza, imaturitatea imunologică a persoanei, factori genetici etc. Are la bază un mecanism imunitar denumit *„anergie clonală"* (deleție clonală), care se traduce printr-o lipsă de răspuns a celulei T-helper la anumite tipuri de antigene. Acest fapt se datorează unei prezentări *eronate sau incomplete* a antigenelor din partea celulelor M intestinale sau a celulelor prezentatoare de antigen (macrofage) (7).

Inducerea secreției de Ig A

Este un proces particular denumit *comutare imunologică* (sau switching), care are ca rezultat modificarea secreției de Ig G monocatenar în Ig A bicatenar la nivelul celulelor B activate (plasmocite).

Acest proces presupune câteva etape:

- Preluarea diferitelor substanțe din conținutul intestinal de către celulele M.
- Prelucrarea și procesarea de către macrofage a acestor substanțe cu valoare antigenică.
- Prezentarea antigenelor procesate celulelor T helper.
- Celulele Th_1 și Th_2 stimulează comutarea celulelor B producătoare de Ig G, în celule secretoare de Ig A (10).

Notă: În funcție de tipul celulelor B în cauză, B_1 sau B_2, există două tipuri de comutare imunologică: dependentă și independentă de C.M.I.S. și una și cealaltă cale de comutare depind de prezența Th_2 și a unor citokine ca Il 15, Il 5 și 6, produse de către acestea sau de către celulele intestinale (Fig. 3).

Indiferent cărui tip îi aparțin celulele B, prin comutare ele devin celule secretoare de Ig A. Celulele B activate nu rămân la nivelul structurilor GALT, ci migrează pe cale limfatică – ganglioni mezenterici,

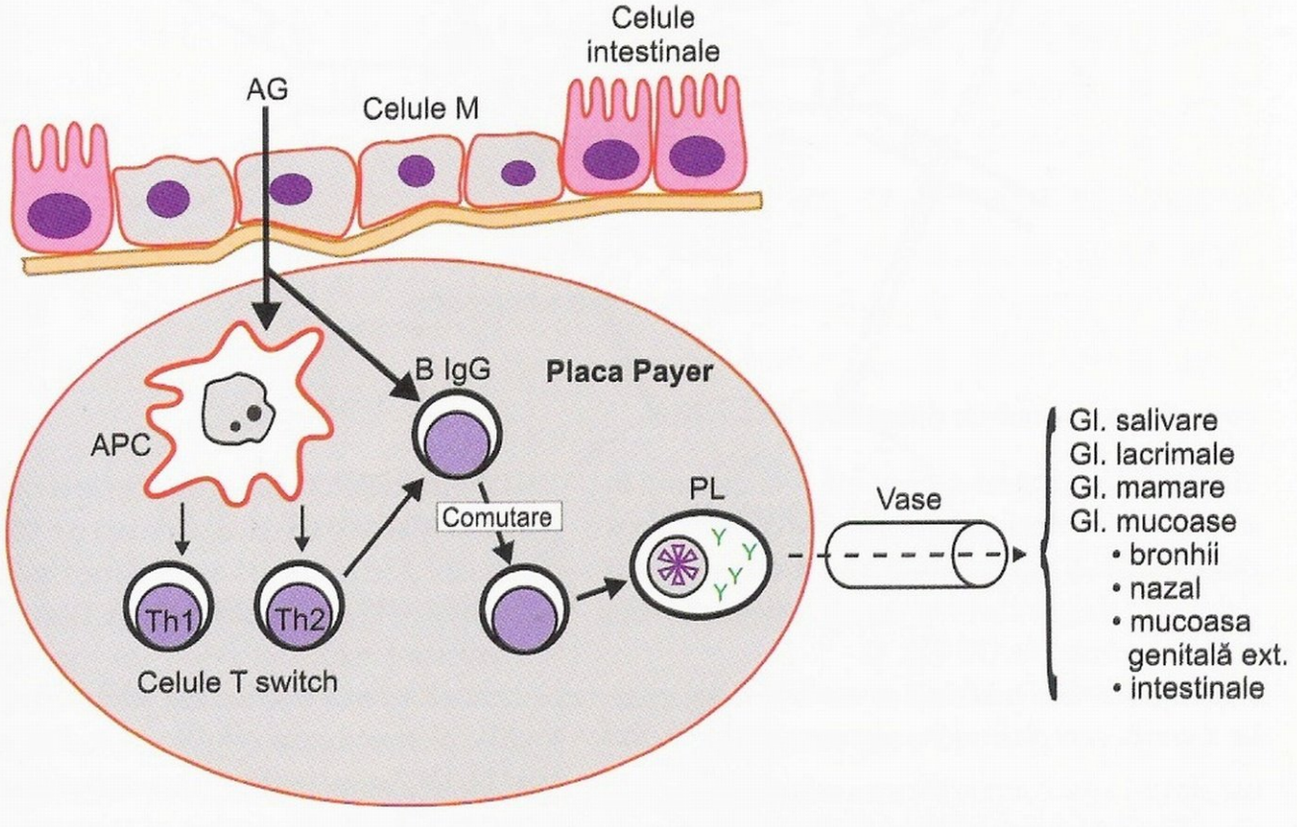


Figura 4. Reprezentarea schematică a sistemului MALT (Mucose Associated Limphatic Tissue)
AG = antigen pinocitat și transmis celulelor prezentatoare de antigen
APC = celule prezentatoare de antigen. Pl = plasmocite.

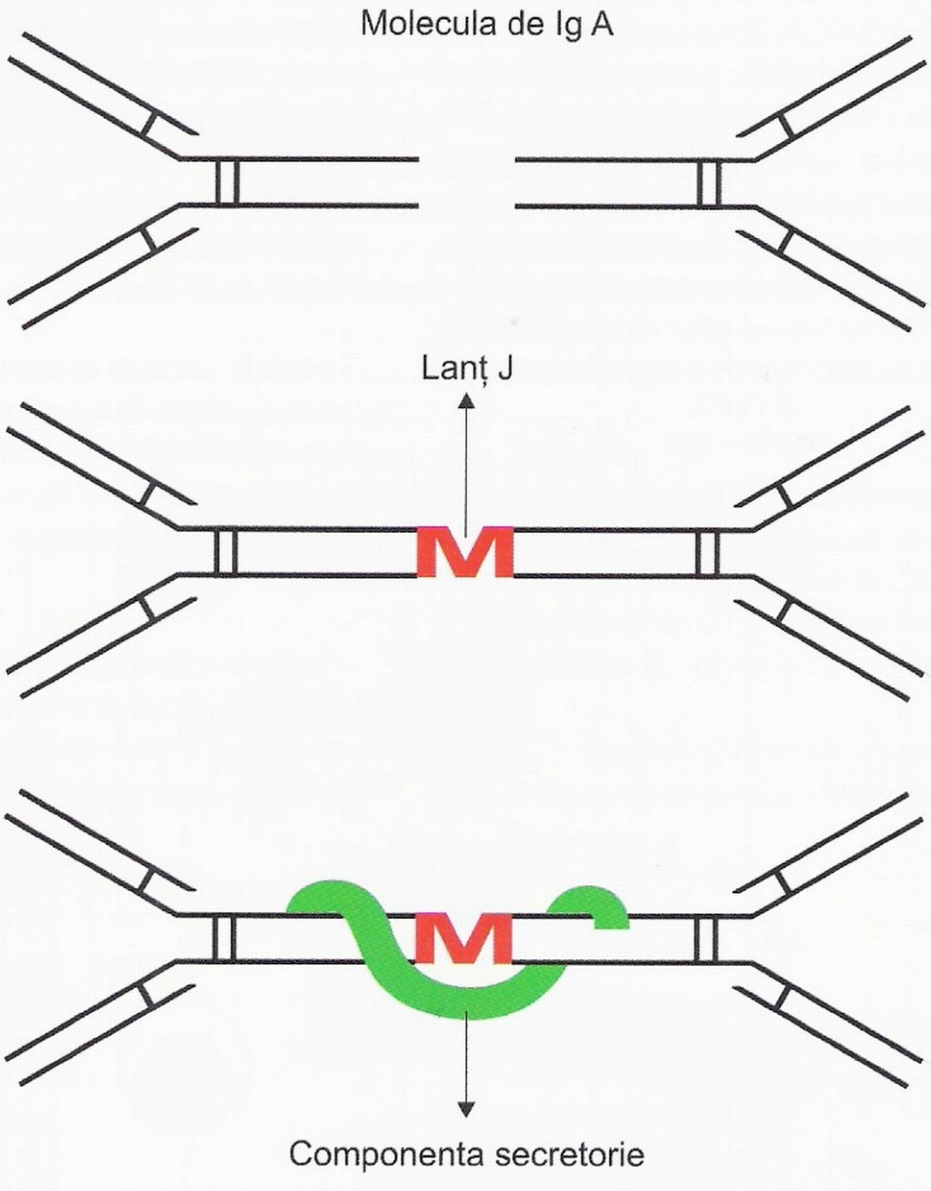


Figura 5. Subansamblurile și structura Ig A secretor

duct toracic, circulație sangvină – la distanță în diferitele structuri glandulare periferice ca glandele mucoasei intestinale, glandele salivare, glandele lacrimale, glandele mamare, glandele arborelui traheo-bronșic etc. (11) (Fig. 4).

La acest nivel celulele B se vor fixa intraglandular și vor deveni plasmocite secretoare de Ig A (8).

Secreția de Ig A salivar

Celulele B activate sunt cantonate la nivelul țesutului conjunctiv ce înconjoară acinii glandulari. Ele vor secreta Ig A bicatenar. Ig A-ul salivar se compune din două molecule de Ig A (GM cca 150.000-160.000 D), cuplate între ele la capătul Fc printr-un polipeptid cu GM de aprox. 15.000 D, numit *lanț J*. Se formează astfel dimeri Ig A cuplați prin lanțuri J la gruparea Fc a Ig A. Dimerii astfel formați sunt exocitați printr-un mecanism de pinocitoză inversă și se fixează printr-un receptor specific pe membrana celulelor epiteliale glandulare (12, 13). Traversează apoi membrana celulară, pătrunzând în interiorul celulelor acinoase. La acest nivel, dimerilor Ig A li se fixează o proteină cu GM de cca 80.000 D, numită *componentă secretorie*. Componenta secretorie este sintetizată la nivelul celulelor acinoase. Ea stabilizează dimerii de Ig A,

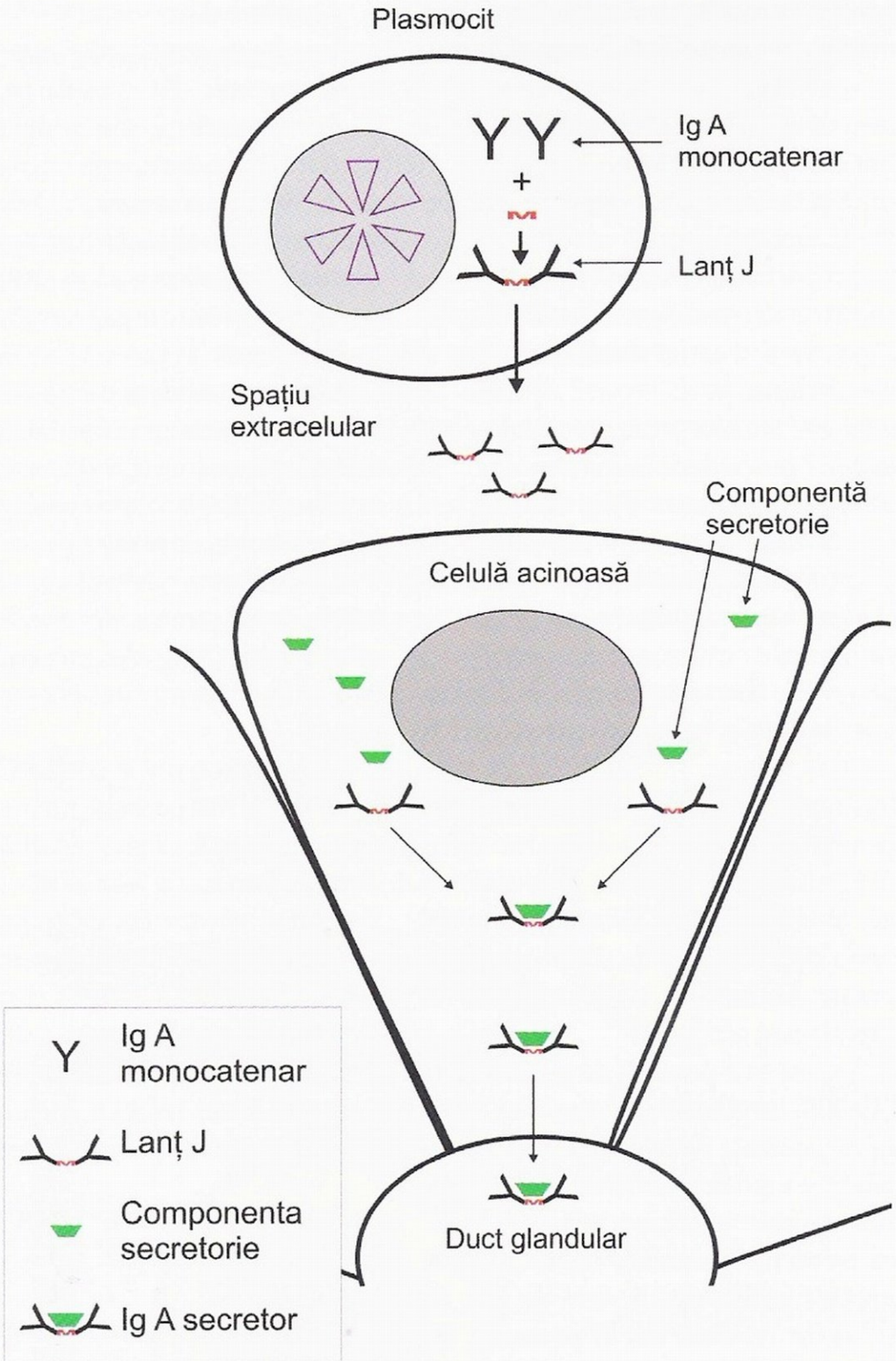


Figura 6. Sinteza, asamblarea și secreția de Ig A secretor.

făcându-le rezistente la acțiunea proteazelor bacteriene, fapt neîntâlnit la celelalte tipuri de imunoglobuline (Fig. 5). Astfel iau naștere molecule de Ig A secretor, care sunt apoi exocitate o dată cu celelalte componente ale salivei și eliminate în cavitatea bucală (Fig. 6). Ig A-ul secretor, ajuns odată cu saliva pe suprafața mucoasei bucale, aderă la celulele epiteliale printr-un receptor specific. Astfel, el devine un mijloc ideal de protecție a mucoaselor împotriva colonizării microbilor (14). Ig A secretor mai este denumit „vopsea antigenică".

Proprietățile Ig A secretor

- Neutralizarea enzimelor și toxinelor microbiene
- Inhibarea aderenței microbiene la suprafața mucoasei
- Capacitatea de aglutinarea a microbilor, blocarea mobilității bacteriene
- Favorizează activitatea citotoxică celulară dependentă de anticorpi
- Neutralizarea particulelor virale
- Împiedică pătrunderea antigenelor solubile prin mucoasă, prevenind astfel reacțiile alergice și reacțiile autoimune
- Crește acțiunea factorilor antibacterieni nespecifici (lactoferină, peroxidază, lizozină)
- Este rezistent la degradarea enzimatică bacterială
- Ig A-ul secretor nu activează complementul nici pe cale clasică, nici pe cale alternativă.

Saliva

Ocupă un loc foarte important în funcția masticatorie, deglutiție, fonație și imunologică la nivelul cavității bucale.

Curățirea mecanică (autocurățirea) cavității bucale este asigurată atât prin acțiunea mecanică musculară în timpul masticației, deglutiției și fonației, cât și prin acțiunea salivei. Sunt astfel înlăturate prin înghițire resturile alimentare, bacteriile și celulele descuamate, saliva jucând un rol fundamental în acest proces.

90% din salivă este produsă de glandele salivare mari, iar 10% de glandele salivare mici. Saliva conține o *componentă mucoasă* cu rol preponderent în lubrefiere și o *componentă seroasă*, care conține enzime și substanțe bioactive.

În gură există un *flux salivar* continuu, care, fără o stimulare suplimentară, este de cca. *20 ml/oră*. El crește considerabil în prezența alimentelor și masticației. Fluxul salivar scade considerabil în deshidratări, stări febrile sau în urma unor tratamentelor medicamentoase. Cantitatea secretată zilnic este de cca. 500 ml.

Rolul de apărare al salivei se mai exercită și prin substanțele active pe care le conține. În salivă există mai mulți factori activi, enzime sau alte substanțe cu rol de inhibare sau distrugere a microorganismelor.

Lyzozimul sau muramidaza este o enzimă cu acțiune bactericidă, prin desfacerea acidului N-acetil muranic din capsula bacteriană. Se mai găsește în lacrimi sau la nivelul leucocitelor. Prezintă o activitate antibacteriană directă, legată de transportul metaboliților prin peretele microbian. Prezintă o capacitate de agregare microbiană și astfel de eliminare a lor. Intervine în controlul multiplicării microorganismelor comensuale ale cavității bucale, împreună cu Ig A.

Lactoperoxidaza este o enzimă cu rol în inhibarea enzimelor glicolitice la anumite tulpini de streptococ sau Lactobacilus acidophilus. Prezintă o activitate bacteriană și antivirală prin blocarea unor căi metabolice ale acestora.

Lactoferina este o proteină ce se găsește în salivă și lapte. Are un efect bacteriostatic asupra unui spectru larg de germeni, prin scăderea fierului liber din mediu, necesar dezvoltării acestora.

Complementul, în special C3 a fost detectat în salivă. Cel mai probabil, el provine din exudatul din fundul de sac gingival. Rolul său nu este perfect elucidat, întrucat Ig A-ul salivar nu este capabil să fixeze și să activeze complementul.

Leucocitele se găsesc în număr foarte mare în saliva. Au originea în sânge și migrează în cavitatea bucală pe la nivelul fundului de sac gingival. 98-99% din ele sunt PMN și doar 1% limfocite. Nu se cunoaște exact rolul lor, întrucât saliva este un mediu hipoton care le influențează activitatea.

II. Țesuturile limfoide ale cavității bucale

Se pot descrie următoarele tipuri de aglomerări limfoide specifice cavității bucale (15):

1. **Amigdalele palatine** – sunt două mase de țesut limfoid situate în fosele tonsilare (dreapta și stângă) dispuse între cavitatea bucală și faringe. Mucoasa acoperitoare formează în grosimea țesutului limfoid o serie de fisuri, numite *cripte*, în număr de 10-20. Sub epiteliu se pot observa *foliculi limfatici* cu sau fără centru germinativ, alcătuiți din aglomerări de celule B înconjurate la periferie de limfocite T și plasmocite. Celulele B proliferează în centrele germinative și migrează apoi în capușonul foliculului, fie ca limfocite B, fie ca plasmocite ce sintetizează imunoglobulina. Amigdala prezintă numai vase limfatice eferente, nu și aferente (Fig. 7).

Epiteliul criptelor este specializat, prezentând o permeabilitate crescută pentru diferite substanțe provenite din cavitatea bucală.

Astfel, antigenele ce pătrund în criptă trec ușor prin epiteliul acestora și sunt apoi preluate de macrofagele din centrul germinativ și țesutul perifolicular și prezentate celulelor formatoare de anticorpi (15).

Celulele tonsilare răspund la antigenele specifice atât celulelor T, cât și B, prin producție de anticorpi. Studiile de imunofluorescență au pus în evidență că majoritatea plasmocitelor producătoare de anticorpi sunt Ig G pozitive și mai puțin Ig A sau Ig M, fapt ce dovedește că cea mai mare parte din anticorpii produși la nivel tonsilar sunt de tip Ig G și foarte puțini de tip Ig A. Moleculele de Ig A sunt de tip monocatenar, fără lanț J, iar componenta secretorie lipsește.

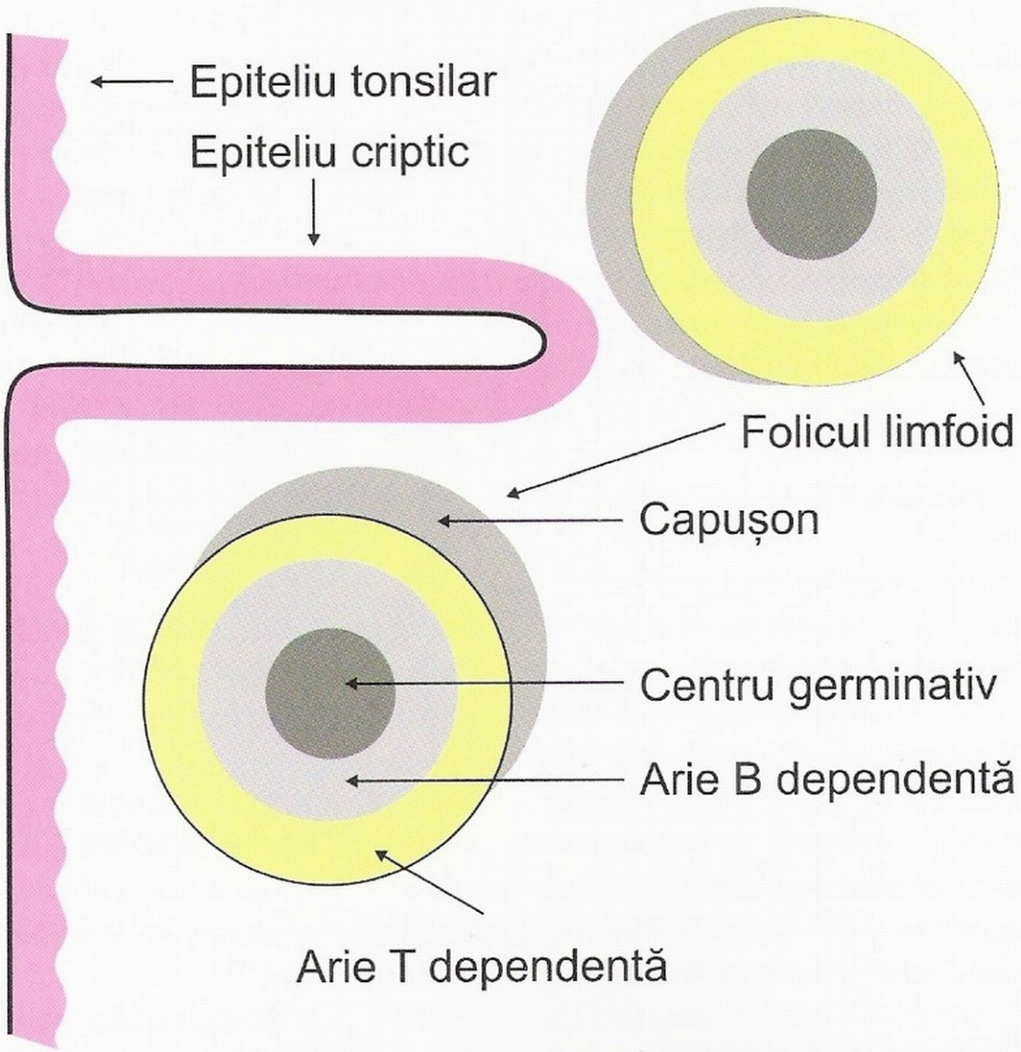


Figura 7. Organizarea amigdalei palatine cu epiteliu criptic și foliculi limfatici cu ariile celulare.

În rezumat:

- Amigdalele au o organizare foarte asemănătoare cu structurile GALT din intestin, prin faptul că țesutul limfoid se află imediat sub epitelial.
- Ele prezintă în același timp atât o funcție inductoare, cât și una efectoare
- La nivel amigdalian se vor produce deci anticorpi majoritar de tip Ig G, ca răspuns la stimulul imunitar produs de antigenele ce pătrund direct prin mucoasă. Avantajul major al acestui tip de răspuns imun este că el e mai scurt și mai rapid ca reacție locală la antigenele mai frecvent întâlnite la nivelul cavității bucale.
- Amigdalele au în același timp însă o organizare foarte asemănătoare cu limfonodulii, prezentând atât o arie B dependentă, cât și o arie T dependentă.
- Acest răspuns imun specific structurilor limfoide poartă numele de *circuit imunitar amigdalian*; el prezintă următoarea funcționalitate:

Antigenele pătrund prin epiteliul criptic la nivelul foliculilor limfatici. Sunt preluate de macrofage sau de celulele dendritice și prezentate celulelor B și T, având ca rezultat producerea de anticorpi majoritar de tip Ig G. Aceștia părăsesc amigdalele fie pe calea vaselor limfatice eferente, fie transmucos, răspândindu-se atât în gură, cât și în faringe. Astfel, amigdalele prezintă o funcție de *apărare locală imunitară imediată*, protejând atât căile digestive, cât și căile respiratorii superioare.

2. **Amigdalele linguale** se prezintă sub forma unor mici proeminente nodulare pe suprafața limbii, situate înapoi sau lateral de V-ul lingual, cu dimensiuni de cca. 3-5 mm. diametru. Epiteliul coboară în masa limfoidă producând

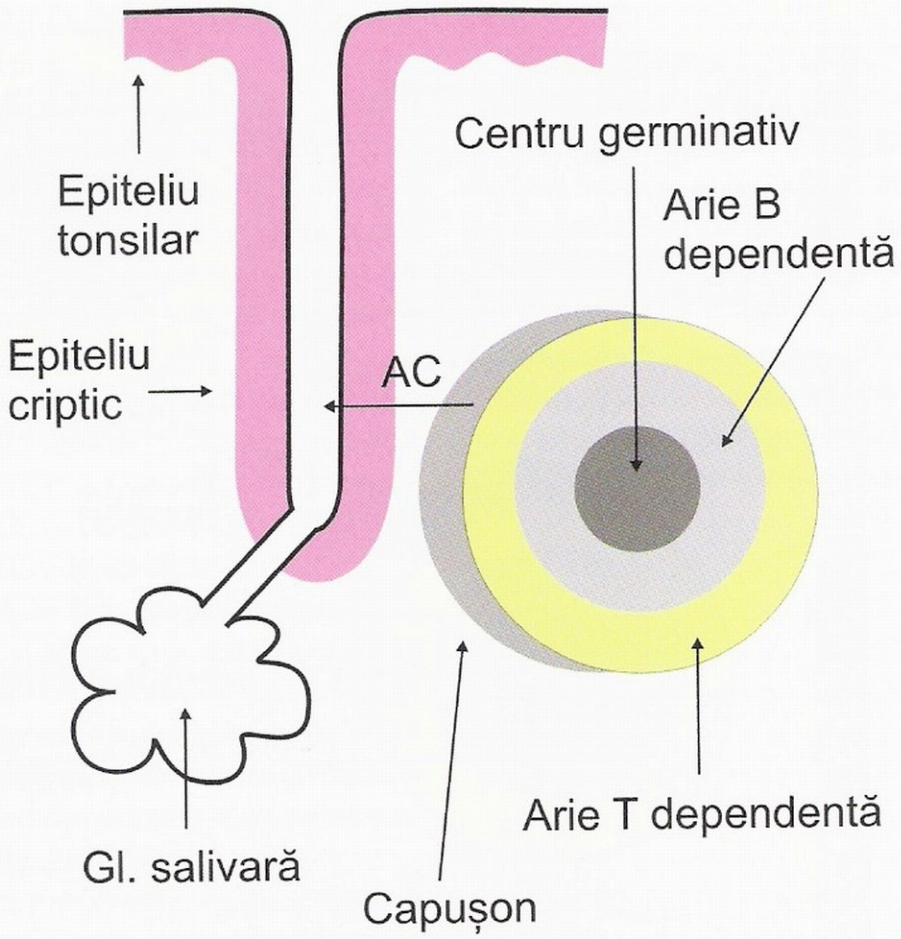


Figura 8. Organizarea amigdalei linguale.
(AC = anticorpi de tip Ig G)

cripte în "fund de sac".

Ductele unor glande salivare mici se deschid în aceste cripte. Saliva spală astfel criptele, antrenează cu ea atât anticorpii secretați și celule imunocompetente cât și resturile acumulate aici, protejând astfel de infecție aceste spații (Fig. 8).

Ca și în cazul amigdalelor palatine se pot observa noduli limfatici cu centrii germinativi și arii perifoliculare formate din infiltrate celulare difuze. Se pare că funcțional sunt similare amigdalelor palatine.

3. **Amigdala faringiană** este o masă de țesut limfoid situată în submucoasa nazofaringelui și fiind astfel în afara cavității bucale. Ea completează *inelul limfatic al lui Waldeyer* împreună cu câțiva foliculi peritubari.

4. **Aglomerările (masele) limfatice**, submucoase au fost observate sub forma unor mase de țesut limfatic în submucoasa palatului moale, planșeului bucal, feței ventrale a limbii și uneori a obrazului și buzelor.

Se prezintă ca mase unice, mici de țesut limfatic, cu o criptă centrală căptușită cu epiteliu pavimentos stratificat. Histologic, aceste mase sunt similare cu țesutul tonsilar.

Deseori, în submucoasa (corion), poate fi observat un strat difuz de limfocite, numit *infiltrat fiziologic*; este posibil ca atunci când sunt activate, aceste celule să prolifereze, generând mici mase limfoide.

5. **Țesutul limfoid al glandelor salivare** atât în glandele salivare mici, cât și în cele accesorii pot fi observate mase de celule limfatice (limfocite, plasmocite).

Apare sub forma unor mici aglomerări localizate, vecine ductelor salivare sau răspandite printre acinii glandulari. Numeroasele plasmocite observate la acest nivel vor secreta Ig A dimeric.

6. **Țesutul limfoid gingival** se prezintă sub forma unui infiltrat subepitelial relativ puțin dens în stare normală. Este compus din limfoicite, plasmocite și macrofage. Structura acestui infiltrat se schimbă în mod dramatic odată cu apariția și acumularea plăcii bacteriene. Astfel, dacă în sângele circulant raportul celule T/celule B este 4/1, în fluidul din fundul de sac gingival el devine 1/3. Concomitent apar aglomerări de plasmocite vecine fundului de sac gingival și perivascular. Treptat, corionul din întreaga gingie apare infiltrat cu astfel de celule (15).

Proliferarea acestor celule are loc fie în ganglionii regionali, ca urmare a unui răspuns imun secundar, apoi sunt dirijate la nivelul gingiei, fie limfocitele locale sunt stimulate și proliferează "pe loc" sub acțiunea antigenelor bacteriene din placa bacteriană.

III. Imunitatea generală sistemică

Apărarea generală este asigurată prin cooperarea celulelor imunocompetente cu celulele de structură ale țesuturilor „apărate", care posedă și ele funcții imunoreglatorii. Comunicarea între celule se realizează prin mediatori imunitari solubili (citokine, factori chemotactici etc.), care vor stabili aceste legături prin diferiți receptori de membrană specifici (molecule de adeziune).

Fără a intra în detalii, vom trece în revistă principalii participanți la acest proces fiziologic și principalele tipuri de răspuns imun.

A. Moleculele de adeziune

Definiție: *Sunt glicoproteine de membrană (transmembranare), care mediază contactele între celule sau contactele celulelor la structurile extracelulare (16, 17, 18).*

- Mai poartă numele de *receptori*, iar grupările chimice complementare de care se leagă se numesc *liganzi*. Legătura receptor – ligand funcționează ca un mecanism cheie-broască și prezintă un înalt grad de specificitate.
- Sunt prezente pe majoritatea celulelor eucariote, atât imunocompetente, cât și de alte tipuri (celule endoteliale, keratinocite etc.).
- Apariția lor pe membrană este indusă de anumiți

mediatori ai imunității, cum sunt citokinele.
- Rolul lor este fundamental în toată fiziologia celulară (reacții imunitare, adeziune celulară, creșterea celulară, apoptoză etc.).

Funcțiile moleculelor de adeziune (17):
- Rol în adeziunea intercelulară sau la matricea extracelulară (membrana bazală sau substanța fundamentală).
- Asigură contactele temporare între celulele imunocompetente (prezentare de antigen etc.) (7).
- Rol în migrarea, proliferarea, diferențierea celulară și apoptoză.
- Efect „homing" – repartizarea specifică a celulelor imunocompetente către anumite țesuturi sau organe (ex.: celule T spre ganglioni, celule B spre structurile GALT) (19).
- Dirijarea celulelor imunocompetente spre sediile de inflamație sau spre alte conflicte imune (7, 20, 21).
- Rol în declanșarea diferitelor circuite funcționale intracelulare, legate de creșterea celulară, activarea celulei, apoptoză, refacere tisulară (20).

Exemplu: *Extravazarea limfocitelor circulante*: cea mai mare rată de extravazare a limfocitelor are loc la nivelul limfonodulilor, care prezintă un endoteliu specializat, cu celule „endoteliale înalte" (19). Acestea sunt celule cu o morfologie particulară, un aspect cuboidal tipic, nemaiîntâlnit la alte endotelii vasculare. Ele se găsesc în venulele postcapilare din ganglionii limfatici. Aceste celule, atât prin morfologia lor, cât și prin moleculele de adeziune pe care le exprimă, favorizează extravazarea celulelor imunocompetente în ganglioni (7).

Direcționarea celulelor imune către anumite organe sau țesuturi nu este un proces întâmplător (22, 17). Ea se face prin receptori de membrană specifici pentru țesuturile sau organele respective, numiți *Homing receptors* (receptori de repartizare). Rolul lor este de a dirija preferențial celulele imune către aceste organe și de a le favoriza extravazarea spre țesuturi. Ex.: extravazarea preferențială a limfocitelor T în ganglionii periferici sau piele și a limfocitelor B în mucoasă sau structurile GALT din intestin (23, 24, 25).

Diverse tipuri de molecule de adeziune au fost descrise pe limfocitele circulante, macrofage și celulele endoteliale. Pe celulele endoteliale moleculele de adeziune sunt puțin dense în condiții normale. Numărul și expresia lor crește însă considerabil în condiții de inflamație, permițând extravazarea celulelor inflamatorii (7).

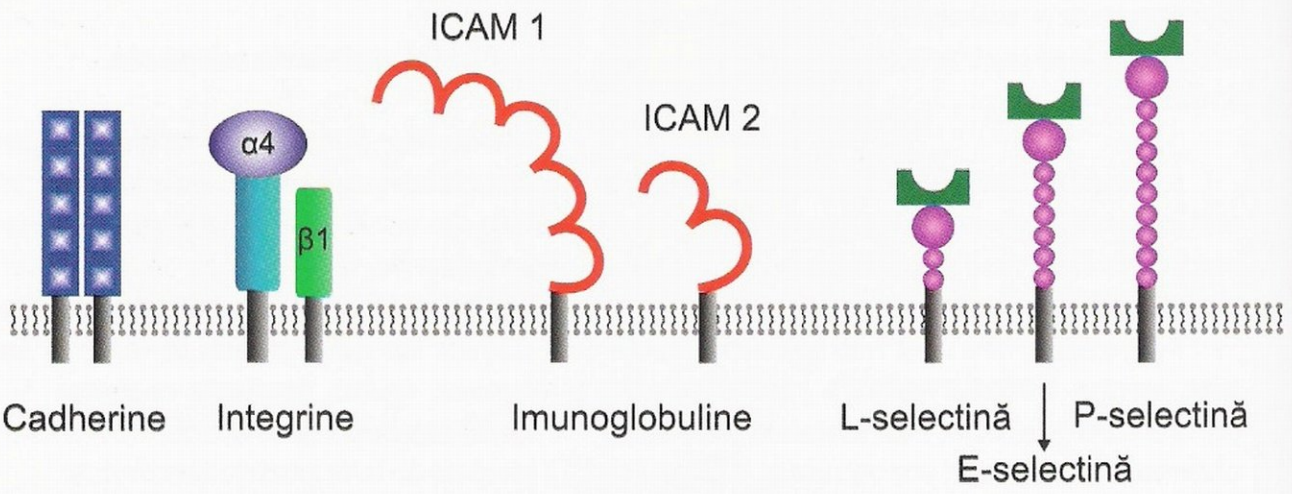


Figura 9. Moleculele de adeziune cu principalele superfamilii. Sunt reprezentate figurat domeniile extracelulare ale fiecărei superfamilii

De asemenea, apariția moleculelor de aderiune este puternic indusă de câteva citokine: IL-1, TNF, IFN-γ.

Clasificare

Se descriu următoarele superfamilii (17, 26, 27) (Fig. 9):

1. Superfamilia Imunoglobulinelor

Sunt asemănătoare ca structură imunoglobulinelor. Prezintă un domeniu extracelular multiplu, un domeniu transmembranar și un domeniu citoplasmatic, care se fixează pe citoschelet. Cuprind mai multe tipuri:

PECAM-1: este prezent pe plachete sangvine, monocite, neutrofile și subseturi de celule T. *Este constituentul major al joncțiunilor intercelulare ale endoteliului* și este asociat cu migrarea leucocitelor prin pereții vasculari.

N-CAM: este prezent pe suprafața neuronilor și celulelor gliale. Activează cascada mesagerilor secundari intracelulari care declanșează creșterea nervoasă.

VACAM-1: este prezent pe celulele endoteliale activate. Favorizează adeziunea leucocitelor prin legarea cu integrinele.

ICAM-1: este prezent pe: leucocite, fibroblaști, celule endoteliale, celule epiteliale. Este activat de către citokine și mediatori ai inflamației. Este legat de recrutarea limfocitelor în procesele inflamatorii.

ICAM-2: este prezent pe celulele endoteliale. Este implicat în mecanismul adeziunii leucocitare.

MA-CAM: este prezent în plăcile Peyer și limfonodulii mezenterici. Favorizează adeziunea leucocitelor la endoteliu.

2. Superfamilia Cadherinelor

Sunt proteine de membrană care cuprind trei regiuni:

- Domeniu extracelular N-terminal format din 5 subunități identice, Ca^{++} dependente, un domeniu transmembranar și un domeniu intracitoplasmatic C-terminal, care se leagă de citoschelet prin intermediul unor proteine citoplasmatice.
- Contractează legături homofile stabile, cu structuri similare de pe celulele vecine în cadrul zonulei adherens și a desmozomilor (v. cap. „Joncțiuni intercelulare").

3. Superfamilia Selectinelor

Sunt glicoproteine formate din aceleași trei domenii: extracelular, transmembranar și intracitoplasmatic. Sunt numite așa întrucât au un rol important în direcționarea celulelor imunocompetente către diferitele sedii tisulare.

P-selectinele: sunt situate pe plachetele sangvine și celulele endoteliale. Mediază adeziunea cu leucocitele prin liganzi specifici.

L-selectinele: sunt situate pe leucocite și limfocite. Mediază efectul „homing" al limfocitelor în limfonoduli.

E-selectinele: sunt situate pe celulele endoteliale activale prin citokine; favorizează „rularea" vasculară a leucocitelor, ca fenomen premergător extravazării lor.

În general, selectinele sunt importante pentru interacțiunea leucocite-endoteliu, fenomen ce apare în răspunsul inflamator, când leucocitele se leagă de endoteliul vascular activat, înainte de a-l părăsi pentru a se deplasa în sediile de inflamație.

4. Superfamilia Integrinelor

Constă într-un grup numeros de glicoproteine transmembranare, cu rol foarte însemnat în legătura celulelor cu matricea extracelulară (27, 28). Sunt heterodimeri compuși din două subunități α și β, necombinate covalent, care se pot asocia în mod diferit. Fiecare subunitate este formată dintr-o zonă extracelulară mare, un segment transmembranar și un segment citoplasmatic legat de citoschelet. Segmentul extracelular al ambelor unități se leagă de proteinele matricii extracelulare sau de alți liganzi (ex.: proteine bacteriene, factori ai coagulării, proteine virale sau alte molecule de adeziune) (29).

Heterodimerii de integrine prezenți în epiteliul normal apar predominant la polul bazal al celulelor bazale ca părți din hemidesmozomi, prin intermediul cărora aceste celule se fixează de membrana bazală (30).

Interesant de menționat este *rolul integrinelor în procesele de reparație epitelială*. În aceste situații la nivelul keratinocitelor sunt exprimate o serie de integrine particulare care favorizează migrarea lor și conectarea lor cu proteine din cheagul reparator, fibronetina, vitronetina. Studii recente sugerează că aceste integrine pot fi exprimate prin acțiunea TGF-β secretat de către macrofage sau alte celule în procesul de reparație tisulară (31).

Interacțiunea integrine-liganzi poate produce două tipuri de semnale la nivel celular:

a. Un semnal tip exterior-interior care declanșează diferite căi intracelulare (ex. prin fosforilarea tirozinei din diferite proteine citoplasmatice) ce pot modifica diferite procese fiziologice ca: reglajul genetic, proliferarea sau moartea celulară programată.

b. Un tip semnal interior-exterior – apare atunci când o celulă activată trimite un semnal prin intermediul domeniului citoplasmatic al integrinelor, care are ca rezultat modificarea domeniului lor extracelular. Această acțiune influențează în sens pozitiv sau negativ legătura integrină-ligand (32, 33). Astfel, aceste molecule de adeziune au în plus un rol în semnalizarea intercelulară care declanșează diferite procese metabolice.

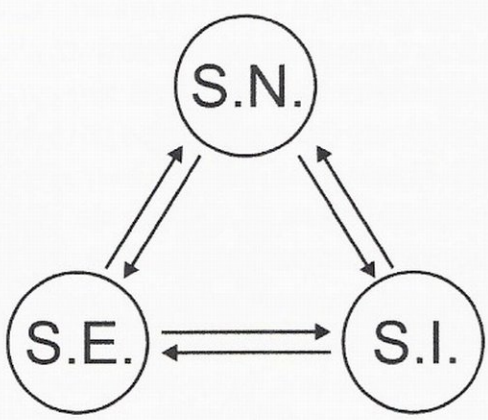


Fig. 10. Interrelația între sistemele nervos, endocrin și imunitar.

Figura 10. Interrelația sistemelor nervos, endocrin și imunitar.

B. Citokinele

Prezentare generală: La fel ca și hormonii sistemului endocrin sau neuromediatorii din sistemul nervos, citokinele constituie mesageri ai sistemului imunitar. De altfel, între cele trei mari sisteme de reglare, coordonare și adaptare a organismului există o interrelație strînsă (Fig. 10). Citokinele sunt termenul colectiv ce denumește un grup eterogen de proteine (glicoproteine cu o GM aprox. 15.000 D), cu o funcție imunoreglatorie (20, 18, 34).

Definiție: *Sunt substanțe care induc, modifică sau suprimă funcția unei celule, creșterea și diferențierea celulară prin intermediul unui receptor specific* (1).

Inițial, au fost descrise ca fiind produse de secreție ale limfocitelor și monocitelor (limfokine), având rol în reglarea creșterii și diferențierii celulelor imunocompetente și a celulelor suse din măduva osoasă. Ulterior, s-a dovedit că și alte celule (keratinocite, celule endoteliale, fibroblasti etc.) le pot produce în diferite circumstanțe. Țintele lor se găsesc la multiple niveluri în organismul nostru, nu numai la nivelul sistemului imun. Astfel, ele influențează metabolismul hepatic osos sau cutanat, hipotalamusul, măduva hematogenă, metabolismul lipidic. Mai mult, citokinele sunt elemente indispensabile pentru comunicarea, legătura între sistemul imunitar, sistemul nervos, sistemul endocrin. O citokină poate atinge mai multe celule-țintă, iar o celulă-țintă poate fi influențată de mai multe citokine. Celula-țintă trebuie să poarte pe membrana sa receptorul specific pentru citokina respectivă.

Modul de acțiune: Odată legată de membrană, o citokină poate declansa o cascadă de evenimente membranare, apoi citoplasmatice, apoi nucleare.

Efectele obținute: Cuprind aproape toată fiziologia: reglare termică, resorbție osoasă, cicatrizare, activare imunitară, diferențiere celulară, creștere celulară, apoptoză. De asemenea, reglează inflamația, apărarea contra agenților infecțioși,

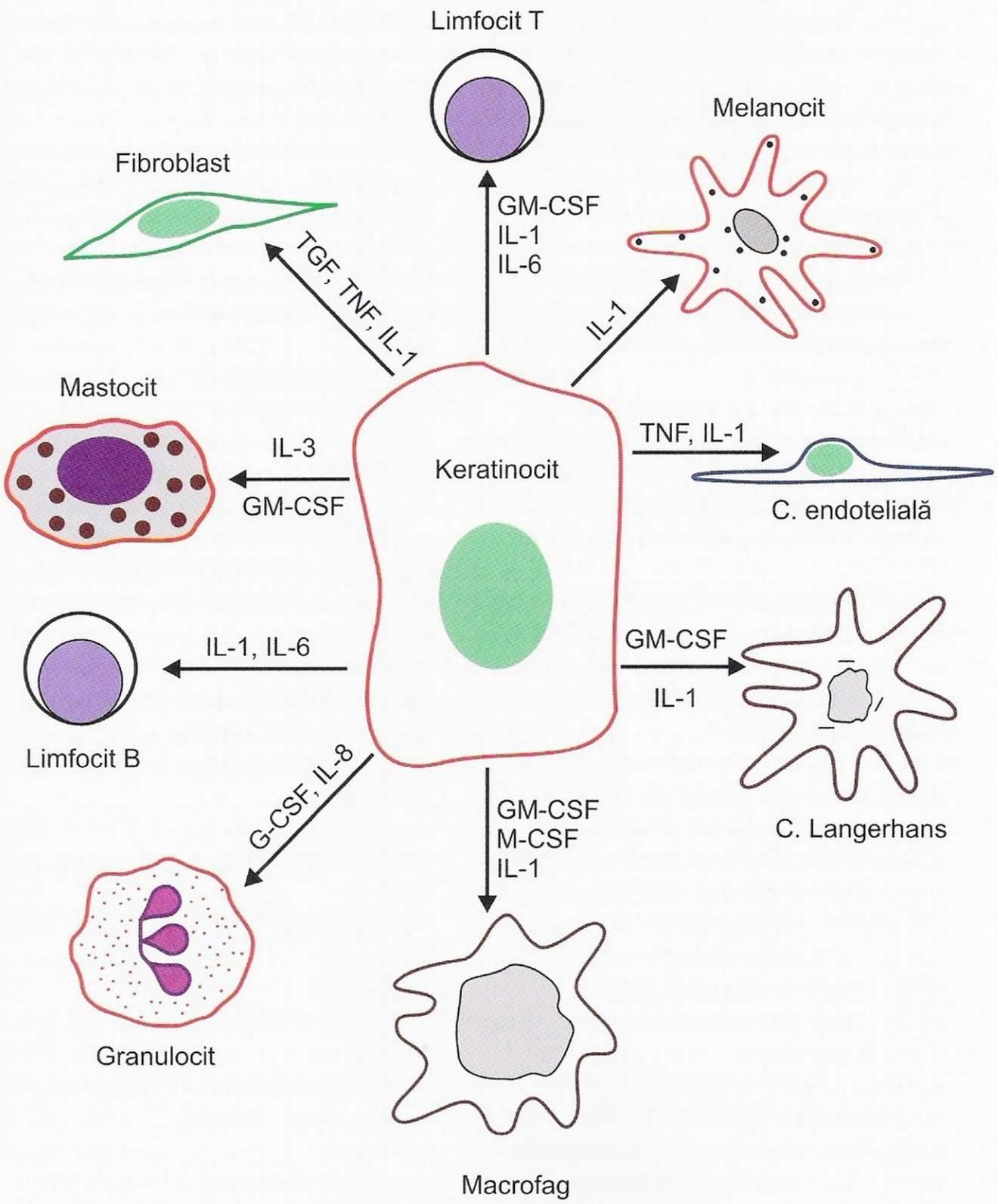


Figura 11. Citokinele epiteliale și celulele lor țintă.

apărarea antitumorală etc. Rolul lor în organism este deci capital.

Ca și alte structuri din organism, mucoasa bucală se comportă ca un subsistem imunitar. Citokinele produse de celulele epiteliale acționează asupra altor celule, atât imunocompetente, cât și de alte tipuri, cu care vor iniția, conduce și stinge diferite răspunsuri imunitare (Fig. 11).

Citokinele epiteliale

Așa cum s-a mai arătat, citokinele sunt secretate și de alte celule neimunitare. Astfel, celulele epiteliale produc următoarele citokine (35, 8, 18):

a. IL-1; IL-3; IL-6, IL-8.
b. Factorul necrozant al tumorilor TNF-α, β.
c. Factorii de creștere (colony stimulating factors – CSF)
d. Factorii supresori: TGF-α, β (Transforming growth factor).

INTERLEUKINA 1 este un factor cu efect multifuncțional. Secreția ei este produsă de: ultraviolete (piele), produse bacteriene, promotori tumorali, alte citokine (TNF α, IL-6, IL-1). Are acțiuni multiple asupra:

- *Celulelor T*: efect stimulator, de activare și divizare; stimulează secreția de IL-2, 4, IFN, CSF; efect chemotactic pentru celula T;
- *Celulelor B*: le stimulează activitatea: transformarea în plasmocite și secreție de anticorpi;
- *Monocitelor*: efect stimulator de secreție de IL-1, IL-6, TNF-α; determină diferențierea celulelor Langerhans, prezentarea de antigen;
- *Hepatocitelor*: stimulează secreția de proteine legate de inflamație;
- stimulează *fibroblastele* și *osteoclastele*;
- stimulează *celulele endoteliale* - induce apariția moleculelor de adeziune pentru neutrofile, limfocite și monocite, determinând aderența și extravazarea acestora;
- asupra *hipotalamusului*: acțiune pirogenă;
- stimulează *melanocitele* din piele.

INTERLEUKINA 6

Ca și IL-1, este o citokină cu efect multifuncțional. Secreția ei este stimulată de endotoxine și razele ultraviolete; se secretă în traumatisme ale epiteliului. Este produsă și de alte celule: macrofage, fibroblaste, celule endoteliale.

Acțiuni:

Stimulează proliferarea și funcționalitatea celulelor T și B; este un pirogen endogen în reacția febrilă; este mediatorul principal al fazei acute a inflamației.

În concluzie, ea are acțiuni similare suprapuse cu IL-1, căreia îi amplifică acțiunea; crește apărarea locală.

INTERLEUKINA 8

Producerea ei este stimulată de IL-1 și TNF-α (36).

Acțiuni:

Puternic chemotactic al polimorfonuclearelor neutrofile, prin interacțiune pe un receptor membranar specific; contribuie la adeziunea polimorfonuclearelor la pereții vasculari. Neutrofilele sunt implicate în afecțiuni ca aftoza cronică recidivantă sau candidoza cronică, în care celulele epiteliale mai produc un alt factor chemotactic pentru neutrofile, și anume GRO α (37).

INTERLEUKINA 10

Acțiuni:

Inhibă sinteza IL-2, IL-3 și GM/CSF. Are proprietăți imunosupresive, de stingere a răspunsului imun.

FACTORII DE NECROZĂ TUMORALĂ (TNF-α, β)

Acțiuni:

- puternic stimulent al secreției de IL-1, IL-6, efect pirogen;
- acțiune antitumorală, efect citostatic, citolitic pe multe celule tumorale, blochează celulele leucemice;
- rol în proliferarea celulelor endoteliale;
- stimulează apariția MHC clasa I și II și moleculelor de adeziune pe keratinocite și celule endoteliale;
- stimulează diferențierea și proliferarea celulelor T și B;
- activitate antivirală.

FACTORII DE STIMULARE A COLONIILOR

Colony stimulating factors : IL-3, G/M-CSF, G-CSF, M-CSF, ultimele 3 fiind produse și de celulele T normale în cantitate mare.

IL-3 (multicolony stimulating factor) – factor de creștere pentru celulele sușe primitive și a tuturor celulelor sangvine, reînnoirea celulelor sușe din măduvă, proliferarea și diferențierea lor.

G/M-CSF

Acțiuni:

- stimulează proliferarea coloniilor pe linii celulare multiple și a celulelor lor sușe din măduva osoasă (neutrofile, eozinofile, bazofile, macrofage, megakariocite, eritrocite);
- asupra *Celulelor Langerhans*: le stimulează funcția de prezentare antigenică, maturarea și viabilitatea în asociere cu IL-1;
- stimulează activitatea tumoricidă a macrofagelor.

G-CSF

Acțiuni: stimulează proliferarea și activitatea coloniilor de neutrofile, precum și capacitatea lor de fagocitoză.

M-CSF

Acțiuni: stimulează formarea și activarea coloniilor de macrofage.

FACTORII SUPRESORI (38)

Transforming growth factors TGF-α, β.

TGF-α: stimulează creșterea keratinocitelor.

TGF-β: favorizează vindecarea rănilor, inhibă proliferarea anumitor linii tumorale, inhibă proliferarea celulelor epiteliale, este un reglator al proliferării epiteliale.

Antagonist al acțiunii IL-1 și IL-2.

În ansamblu, TGF-β are acțiune imunoinhibitorie.

PDGF (platelet derived growth factor) – citokine cu puternică acțiune chemotactică și mitogenă, stimulează angiogeneza.

FGF (fibroblast growth factor) – stimulează funcția mitogenă a fibroblastelor.

O clasificare funcțională a citokinelor este prezentată în Tabelul I.

Tabel I: Clasificarea funcțională a citokinelor epiteliale.

Mediatori multifuncționali nespecifici	• IL-1 α și β • IL-6 • TNF α
Factori stimulatori ai leucocitelor	• IL-8
Factori stimulatori ai coloniilor celulare	• IL-3 • G/M-CSF • G-CSF • M-CSF
Factori de creștere	• TGF α și β • FGF (fibroblast growth factor) • PDGF (platelet derived growth factor)
Factori supresori	• TGF β (keratinocyte lymphocyte inhibitory factor – prin blocarea IL-1, IL-2) • IL-10
Factori antitumorali	• TNF α • IF γ • G/M-CSF

C. Celulele implicate în sistemul imun al mucoasei

În acest proces sunt implicate două categorii mari de celule: celule imunocompetente migratorii și celule proprii ale epiteliului. Aceste două categorii „colaborează" între ele în realizarea supravegherii imunitare a mucoasei (Tabel II).

- *Celulele imunocompetente migratorii* (circulante) de origine medulară (limfocite, macrofage, celule Langerhans, mastocite, granulocite) (Fig. 12). Ele nu aparțin epiteliului; se află numai "în trecere" la acest nivel. Sunt în strânsă cooperare cu celulele imunitare din structurile limfatice limfoide regionale (foliculii limfatici, ganglioni) și cu celulele proprii ale mucoasei.
- *Celule proprii (autohtone) ale mucoasei.* Aceste celule sunt keratinocitele, fibroblaști, celulele endoteliale și mastocitele. Toate aceste celule au un rol imunologic activ, în prezentarea antigenelor, în declanșarea, dirijarea, modularea și stingerea unor reacții imunitare ca: reacții inflamatorii, reacții alergice, reacții de hipersensibilitate întârziată.

Celulele imunocompetente migratorii

1. Celulele prezentatoare de antigen (18, 39)

Se mai numesc *celule accesorii* și fac parte din grupa celulelor dendritice. Ele își au originea în măduva osoasă. Din această grupă fac parte: monocitele sangvine, macrofagele, localizate în diverse țesuturi, celulele Langerhans din piele și mucoase, celulele dendritice din ganglionii limfatici, celulele Kupfer din ficat, celulele gliale din sistemul nervos.

Toate aceste celule au capacitatea de a capta și prelucra antigene pe care le vor prezenta altor celule imunocompetente, în conexiune cu gruparea MHC cl. II.

1.1. Celulele Langerhans (40) – Constituie „placa turnantă" a răspunsului imun cutaneo-mucos. Se găsesc în număr mare atât în piele cât și în mucoasă. Prezintă o formă dendritică, cu prelungiri citoplasmatice numeroase. Electronomicroscopic, citoplasma are un aspect clar, fără tonofilamente sau melanozomi, cu un organit specific în formă de bastonaș (granulele lui Birbeck). Are un nucleu lobular și nu prezintă desmozomi (Fig. 13, 14). Originea lor este măduva hematogenă (prezintă antigenul CD-45 caracteristic tuturor celulelor dendritice ale pielii descind dîntr-un precursor medular comun (celula susă comună) (7).

Celulele Langerhans migrează din măduva osoasă sub forma de precursor în piele și mucoasă, unde rămân în stare inactivă timp de câteva luni. Se cantonează suprabazal și fac parte din celulele migratorii ale mucoasei.

Suprafața celulei prezintă numeroase antigene de membrană, dintre care foarte multe comune cu ale macrofagelor și monocitelor.

Funcția celulelor Langerhans este de prezentare de antigene, ca și macrofagele. Sunt celule foarte mobile, capabile să-și modifice repede forma și numărul și să transporte antigenele la limfonodulii regionali (41).

Sub acțiunea stimulării primare ele preiau antigenul, devin activate, expun pe membrana gruparea MHC clasa II, cresc secreția de IL -1, pierd forma dendritică și migrează spre ganglioni pe calea vaselor limfatice. În timpul acestui drum înglobează antigenul prin endocitoză, îl prelucrează și îl reexprimă pe suprafață celulară cuplat pe molecula MHC II.

Odată ajunse în limfonoduli, celule Langerhans prezintă antigene celulelor T naive, sau celulelor T de memorie. Capacitatea lor prezentatoare de antigen depinde în mare măsura de starea lor de activare (42). Prezența citokinelor influențează considerabil funcția celulelor Langerhans, morfologia, viabilitatea, migrarea, exprimarea markerilor de membrană, prelucrarea antigenelor, precum și funcția lor stimulatorie. (Ex. GM-CSF, IL-1).

Celulele Langerhans din mucoasa bucală sunt mai bune prezentatoare de antigen decât cele cutanate, probabil și datorită numărului lor mai redus pe unitatea de suprafață (40).

Spre deosebire de macrofage, însă, celulele Langerhans sunt foarte slabe celule efectorii.

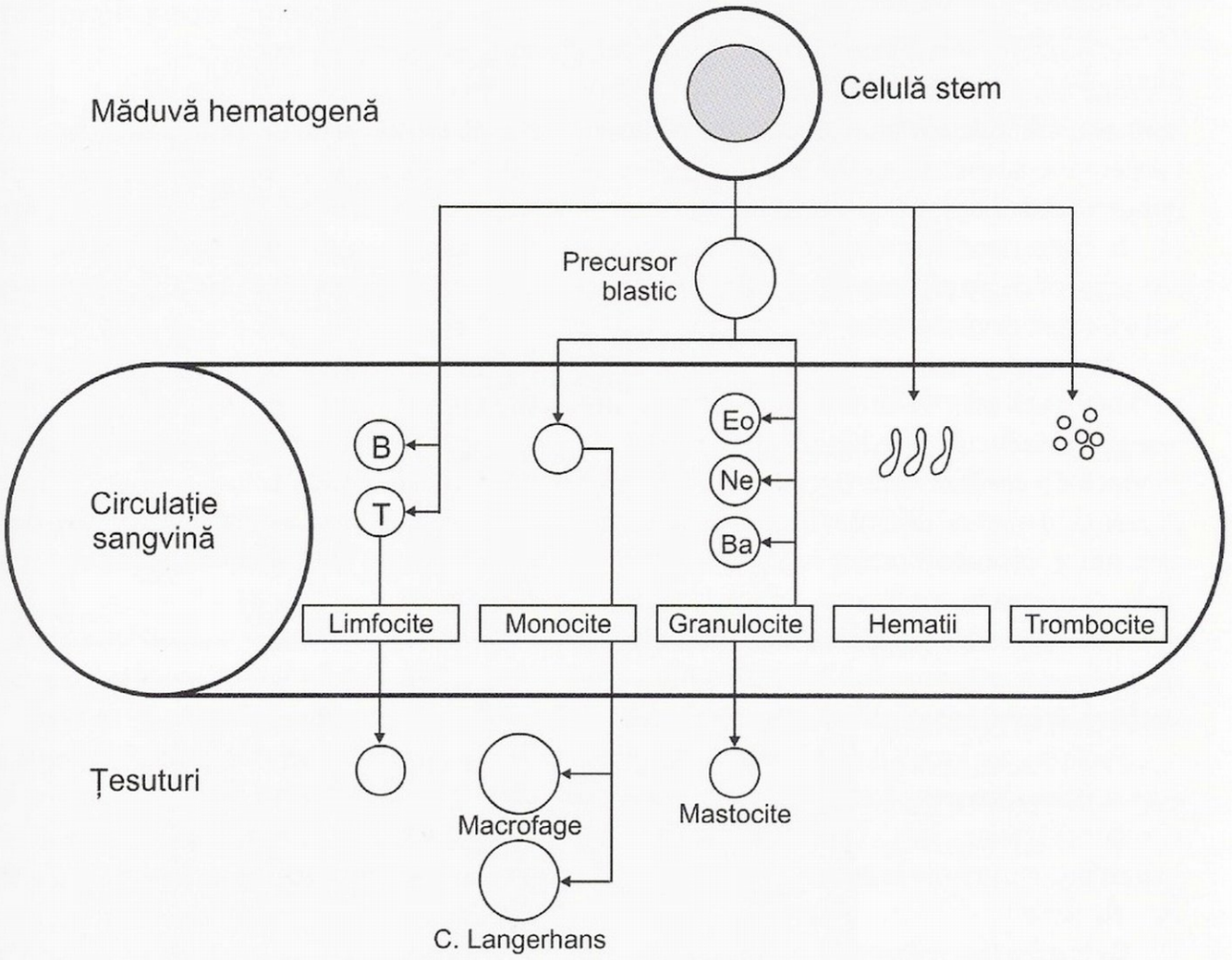


Figura 12. Celulele imunocompetente de origine medulară trec prin circulația sangvină în țesuturi

Tabel II. Reprezentare schematică a sistemului imunitar al cavității bucale.

Imunitatea umorală	Celule accesorii	Imunitatea celulară	Celule ale mucoasei
Limfocite B	Macrofage	Limfocite T helper	Keratinocite
Plasmocite	Celule dendritice	Limfocite T citotoxice	Fibroblaști
Imunoglobuline	Celule Langerhans	Limfocite T supresoare	Celule endoteliale
Complement	Monocite	Limfocite natural killer	Mastocite

1.2. Macrofagele (43) (Fig. 15)

a) Au un rol bine cunoscut și foarte important în procesele imune ridicate împotriva antigenelor corpusculare (bacterii, protozoare). Ca și celulele Langerhans, au un rol de celulă *prezentatoare de antigen* (18, 34).

b) Spre deosebire de acestea, macrofagele servesc și ca *celule efectoare* în răspunsul imun, atacând celulele devenite "țintă" unor anticorpi (44, 45).

Originea lor este în măduva osoasă, de unde se deplasează selectiv în diverse țesuturi la care ajung pe cale circulatorie. Macrofagele reprezintă *o populație celulară heterogenă*, suprafețele lor prezentând markeri diferiți în funcție de țesutul în care sunt cantonate (homing receptors) (ex.: alveolele pulmonare, peritoneu, țesut conjuctiv). Aceasta sugerează că precursorii medulari ai macrofagelor se maturează, în final, în țesutul respectiv sub acțiunea unor factori locali.

Proliferarea locală a acestor grupe celulare este suficientă pentru controlul imunitar local și reîmprospătarea lor. Diferitele grupe de macrofage contribuie la acumularea lor în sediile de inflamație.

Activarea macrofagelor se face sub acțiunea diferiților stimuli, parcurgând însă două stadii distincte (45, 46, 47):

- *Primul*: macrofagul devine "sensibilizat", exprimă moleculele MHC clasa II și îi crește capacitatea de prezentare a antigenelor. În schimb, îi scade capacitatea proliferativă.

Aceste modificări sunt induse de diferite citokine: IFN-γ, TNF-α, IL-4.

- *Al doilea* stadiu de activare apare sub acțiunea unor componente microbiene lipo-polizaharide sau GM-CSF. Macrofagele "complet activate" consumă o cantitate mare de oxigen, secretă o cantitate crescută de mediatori ai inflamației: TNF-α, IL-1 α/β, IL-6, oxid nitric și capătă o capacitate crescută de a distruge microorganismele intracelulare.

La rândul lor, macrofagele suferă influența unor limfokine eliberate de limfocitele T citotoxice la începutul procesului inflamator (factor chemotactic al macrofagelor, factor de activare al macrofagelor, factor de inhibitor al migrării, factor mitogen).

2. Limfocitele

Pot fi observate la nivelul mucoasei, fie în infiltratul fiziologic din corion, fie ca celule migratorii ce străbat straturile profunde ale epiteliului. Activitatea lor este modulată de către citokinele produse de către macrofage sau alte celule neimunitare endoteliale keratinocite, sau de către alte tipuri de limfocite.

Dacă la nivelul pielii prezența celulelor T este dominantă, la nivelul mucoasei bucale celulele B sunt des întâlnite, datorită prezenței numerosilor foliculi limfatici diseminați în corionul mucoasei bucale (Fig. 16).

2.1. Limfocitele B și imunitatea umorală

Limfocitele B se găsesc atât în sânge și limfă, cât și la nivelul țesuturilor limfatice periferice: ganglioni limfatici, structurile GALT, amigdale etc. La nivelul mucoasei bucale le vom întâlni și în infiltratul fiziologic din corion.

Răspunsul imun umoral se traduce prin producerea de anticorpi specifici, care vor neutraliza antigenele pătrunse în organism pe diferite căi. Principalul participant la acest răspuns sunt limfocitele B, care, prin cooperarea cu limfocitele T helper, se vor diferenția în plasmocite secretoare de anticorpi. Limfocitele B recunosc antigenele fie prin contact direct, datorită numerosilor lor receptori de membrană, asemănători imunoglobulinelor, fie prin intermediul celulelor prezentatoare de antigen (18, 34, 38).

Celulele B prelucrează antigenele, devenind celule activate, capabile să contacteze astfel celulele T helper. Fără cooperarea cu celulele T helper, celulele B nu pot prolifera și nu se pot diferenția în celule producătoare de anticorpi.

Celulele T helper în cauză trebuie la rândul lor să fie activate pentru a putea coopera cu celulele B. Această activare o fac chiar celulele B, care au captat antigenul, sau alte celule prezentatoare de antigen –

Figura 13. Celula Langerhans cu nucleu (NC), mitocondrii (MI) și granulă Birbeck (GB). x20000. Prin amabilitatea domnului Prof. Nicolae Ionescu.

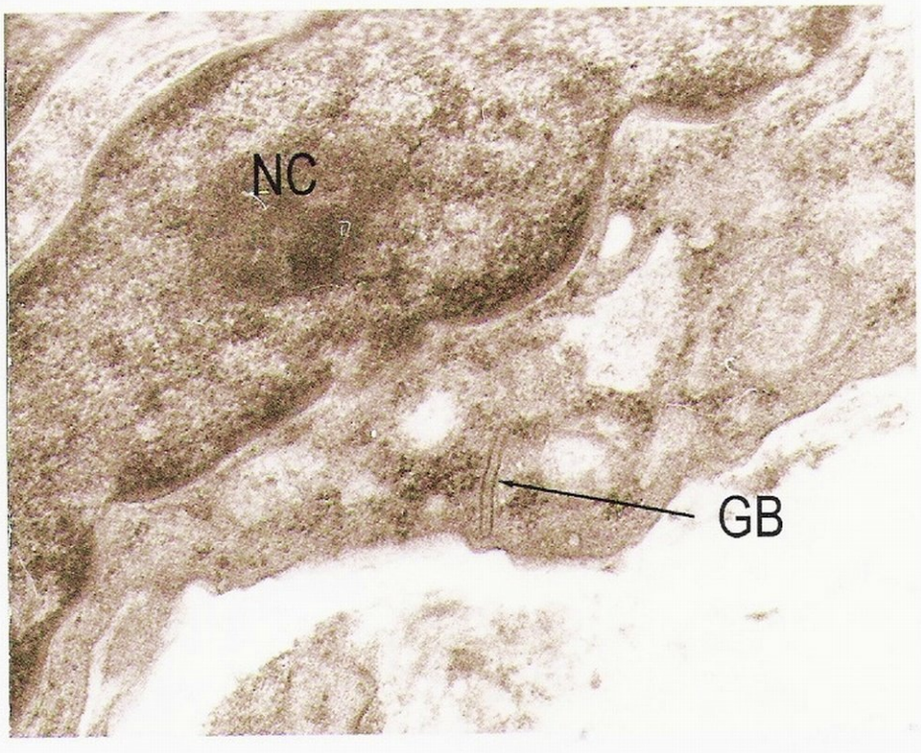


Figura 14. Detaliu mărit al citoplasmei celulei Langerhans cu granulă Birbeck (GB) și nucleu (NC). x36000. Prin amabilitatea domnului Prof. Nicolae Ionescu.

ex. macrofagele. În final, celulele B și T activate se vor cupla prin grupările MHC clasa II și, respectiv, TCR (T cell receptor). Odată cuplate, celulele se vor activa reciproc, prin citokinele secretate de către ambele. Astfel, IL-1, produsă de celulele B și macrofage, este necesară pentru activarea celulei T helper, care la rândul său va elibera IL-3, 4, 5, 12 și IFN-γ.

Sub influența acestor citokine, celulele B se divid rapid, dând naștere unei *clone celulare*. Tot sub influența celulelor T helper și a citokinelor produse de ele, o parte din celulele B se va transforma în plasmocite secretoare de anticorpi specifici, iar o altă parte se vor transforma în limfocite B „de memorie". Acestea vor reacționa mai rapid și mai eficace la un nou contact cu același antigen. Acest fapt se explică întrucât celulele B de memorie

posedă pe suprafață molecule de anticorpi identici, care vor servi drept receptori specifici la un al doilea contact cu același antigen.

Plasmocitele vor secreta masiv anticorpi (cca 2000 de molecule de Ig pe secundă, timp de mai multe zile). Anticorpii produși vor cupla antigenele respective, dând naștere la complexe antigen-anticorp. Aceste complexe activează *cascada complementului,* ai cărei produși finali, C8, C9, se fixează pe suprafața antigenelor, ducând la distrugerea acestora (48). O reprezentare simplificată a acestor procese este ilustrată în figura 17.

Notă: **Grupările MHC-cl. I**

Sunt macromolecule de membrană ce aparțin sistemului HLA de histocompatibilitate. Ele sunt prezente pe toate celulele nucleate, cu excepția hematiilor. Grupările MHC cl. I constituie o barieră contra acțiunii celulelor T citotoxice (CD8) proprii. Grupările MHC cl. I sunt recunoscute prin *receptorii CD8.* Fiecare celulă va prezenta în structura MHC cl. I *fragmente de proteine proprii,* sintetizate la nivel endocelular. Ele vor fi stabil fixate („sigilate") în structura MHC cl. I, fragmentul proteic inițial nemaiputând fi schimbat cu un alt fragment. Astfel, complexul MHC cl. I + proteină proprie este expus definitiv pe suprafața celulară. Celulele imunocompetente proprii nu vor reacționa la această structură, considerată „self" (Fig. 18 a și b).

Grupările MHC cl. a II-a

Sunt prezente pe toate celulele prezentatoare de antigen (Langerhans, macrofage, celule B etc.), dar și pe celule neimunitare (keratinocite, cel. endoteliale, în condiții inflamatorii).

Prezintă *antigene exogene* fagocitate și procesate endocelular (în fagolizozomi), pe care le pot schimba cu ușurință.

Prezintă aceste antigene celulelor T helper (CD4), care devin activate și vor secreta citokine necesare răspunsului imun. Grupările MHC cl. a II-a sunt recunoscute prin receptorii CD4 (Fig. 19).

2.2 Limfocitele T și imunitatea celulară

Limfocitele T constituie principalele celule implicate în apărarea imunitară a tegumentului. Ele sunt de asemenea responsabile de apărarea mucoaselor prin brațul celular al imunității. Se găsesc în abundență atât în infiltratul fiziologic din corion, cât și în celulele migratorii din epiteliu (Fig. 20). În mod normal, pot fi întâlnite atât celule T helper CD4, cât și celule citotoxice CD8 de memorie (15).

Vizează distrugerea celulelor infectate viral sau a celulelor cu o proliferare haotică, cum sunt celulele neoplazice (18). În ambele situații, sinteza

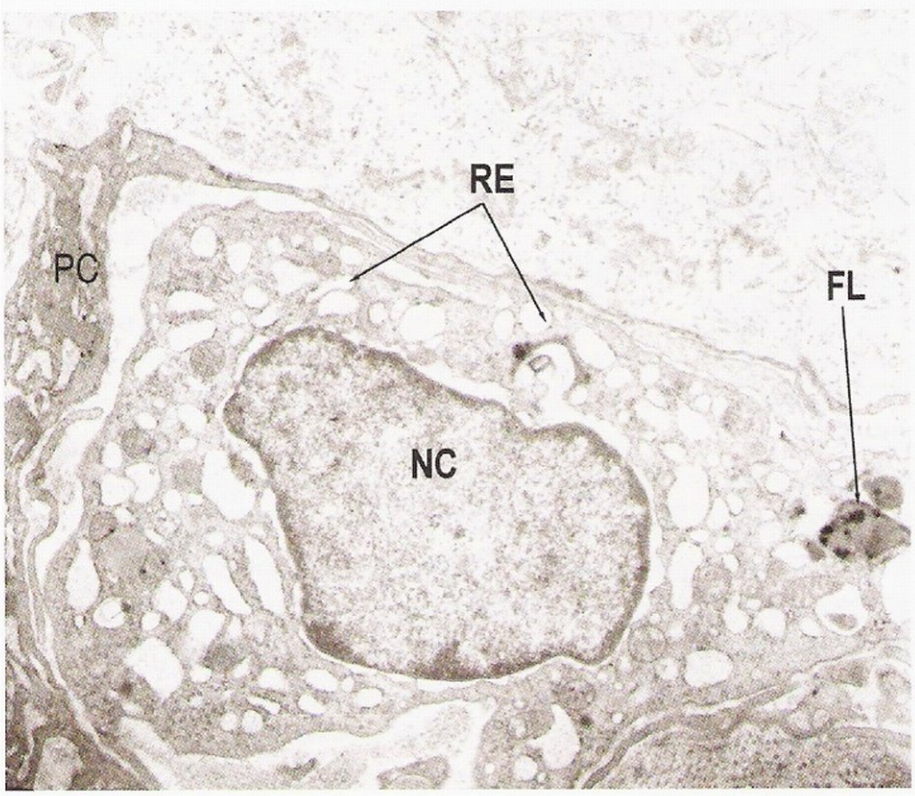


Figura 15. Imagine electonomicroscopică reprezentând un macrofag cu prelungire citoplasmatică (PC), reticul endoplasmatic bogat reprezentat (RE), particule fagocitate în fagolizozomi (FL) și nucleu. x20000.

proteică endocelulară este fundamental perturbată, iar grupările MHC-cl. I vor expune proteine alterate (virale sau oncoproteine), recunoscute imediat ca non-self de către limfocitele T citotoxice (Fig. 18).

Celulele T CD8 prezintă pe membrană receptori specifici pentru grupările MHC cl. I, numiți TCR (T cell receptor). După recunoaștere, ele se fixează pe celulele țintă prin acești receptori, devenind celule activate. Prin activare, celulele CD8 devin celule T citotoxice funcționale. Celulele activate proliferează, generând o *clonă citotoxică*. Concomitent, aceste celule vor sintetiza IL-2. Această citokină prezintă o puternică acțiune de stimulare a proliferării și diferențierii unor noi celule CD8, specifice antigenului respectiv. Astfel, IL-2 prezintă:

- *Efect autostimulator* – stimulează diviziunea celulelor activate inițial, care o și sintetizează
- *Efect de recrutare* – aceasta înseamnă că noi contingente de celule T din vecinătate vor fi activate și angrenate în acest conflict imun.

Concomitent, macrofagele vor fagocita resturi de celule distruse, le vor procesa și le vor expune ca proteine non-self pe grupările MHC cl. II. Vor antrena astfel în reacția imună și celulele T helper, care devin activate, secretând la rândul lor IL-2. Aceasta va atrage și stimula noi contingente de celule din vecinătate, amplificând efectul de recrutare, stimulând proliferarea și diferențierea acestor celule (expansiune clonală). Prin diferențiere, clonele de celule citotoxice vor sintetiza *limfotoxine*. Acestea conțin enzime proteolitice, care vor produce distrugeri ale membranei celulei-țintă, antrenând după sine *apoptoza celulară*.

O celulă citotoxică poate distruge mai multe celule-țintă, datorită faptului că ea se deplasează și identifică noi astfel de celule.

O parte din clona activată de celulele CD8 se va diferenția în *celule T de memorie*. Cele mai multe limfocite T aflate în epiteliu sunt celule T de memorie. Ele par să fie atrase aici de către cantitățile mici de citokine produse în mod fiziologic de către keratinocite (IL-1, IL-8) și care au un efect chemotactic pozitiv (Fig. 21).

2.3. Celulele natural killer (NK)

Constituie o primă linie de apărare celulară, mai rapidă, dar mai puțin specifică. Ele pot recunoaște antigenele virale pe celule, chiar în absența grupărilor MHC cl. I, și le pot distruge tot prin enzimele proteolitice perforină, granzime, sau pot declanșa prin receptorii Fas apoptoza celulară.

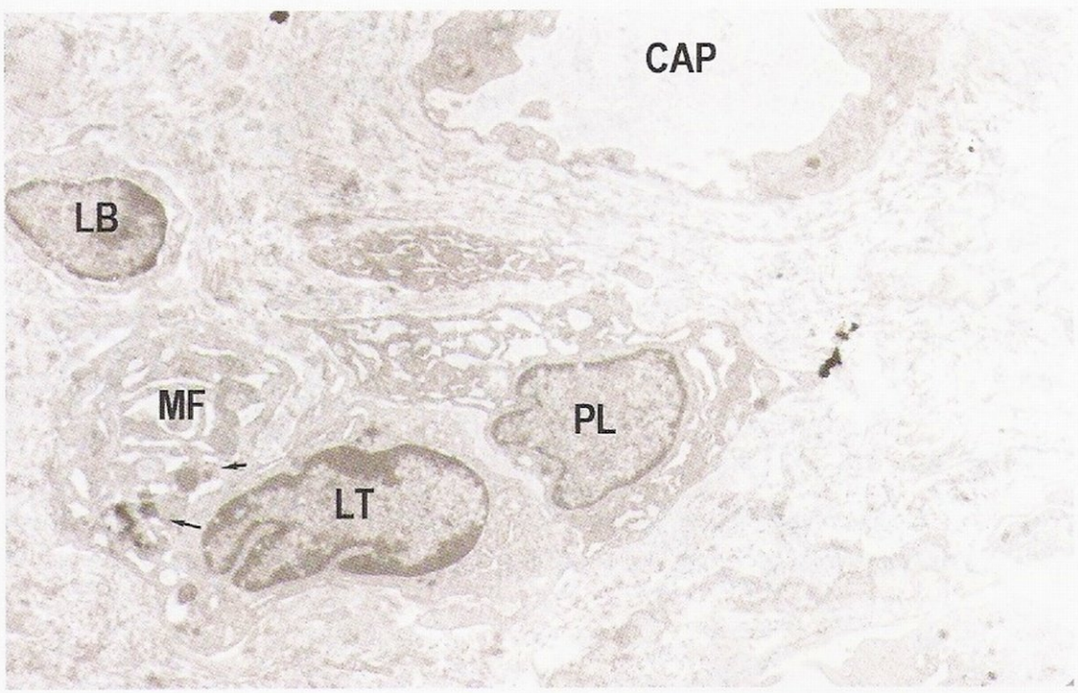


Figura 16. Imagine electronomicroscopică de celule imunocompetente în corion. CAP-capilar, PL-plasmocit, LB-limfocit B, LT-limfocit T în interrelație cu o prelungire de macrofag (MF). La nivelul săgeților se observă contacte intercelulare funcționale. x8500.

Celule proprii (autohtone) ale epiteliului

Din acest grup fac parte: celulele epiteliale (keratinocitele), celulele endoteliale și mastocitele din corion (8).

1. Keratinocitele

Încă din anii '80, cercetările de imuologie au pus în evidență faptul că aceste celule sunt capabile de a elibera citokine, fapt care atestă implicarea lor într-un proces imun la nivel local (1, 7, 49).

În mod obișnuit, însă, keratinocitele produc doar cantități mici de mediatori imuni. Unul din factorii declanșatori este *flora microbiană saprofită*, care populează suprafața mucoasei bucale și a tegumentului. Prin produsele eliberate (exotoxine, ADN microbian etc.) (50), este indusă astfel secreția unor citokine proinflamatorii, ce țin în „stare de veghe" mecanismele de protecție imunitară ale acestor structuri. Se stabilește astfel un echilibru între activitatea florei microbiene de suprafață și răspunsul imun al tegumentului sau mucoaselor. La acest echilibru contribuie și peptidele antimicrobiene, care controlează în mare măsură activitatea florei microbiene saprofite.

Citokinele secretate vor atrage la nivelul epiteliului celulele imunocompetente (cel. Langerhans, limfocite T), care vor controla permanent acest teritoriu, menținând astfel o *homeostazie imunitară* locală. Exacerbarea virulenței microbiene, apariția unor specii noi sau a unor substanțe alergizante va atrage după sine o creștere însemnată a secreției de citokine (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-α), care vor declanșa răspunsuri imune adecvate (51, 52, 53).

După stingerea conflictului imun, citokine cu efect inhibitor (IL-10, TGF-β) vor opri treptat

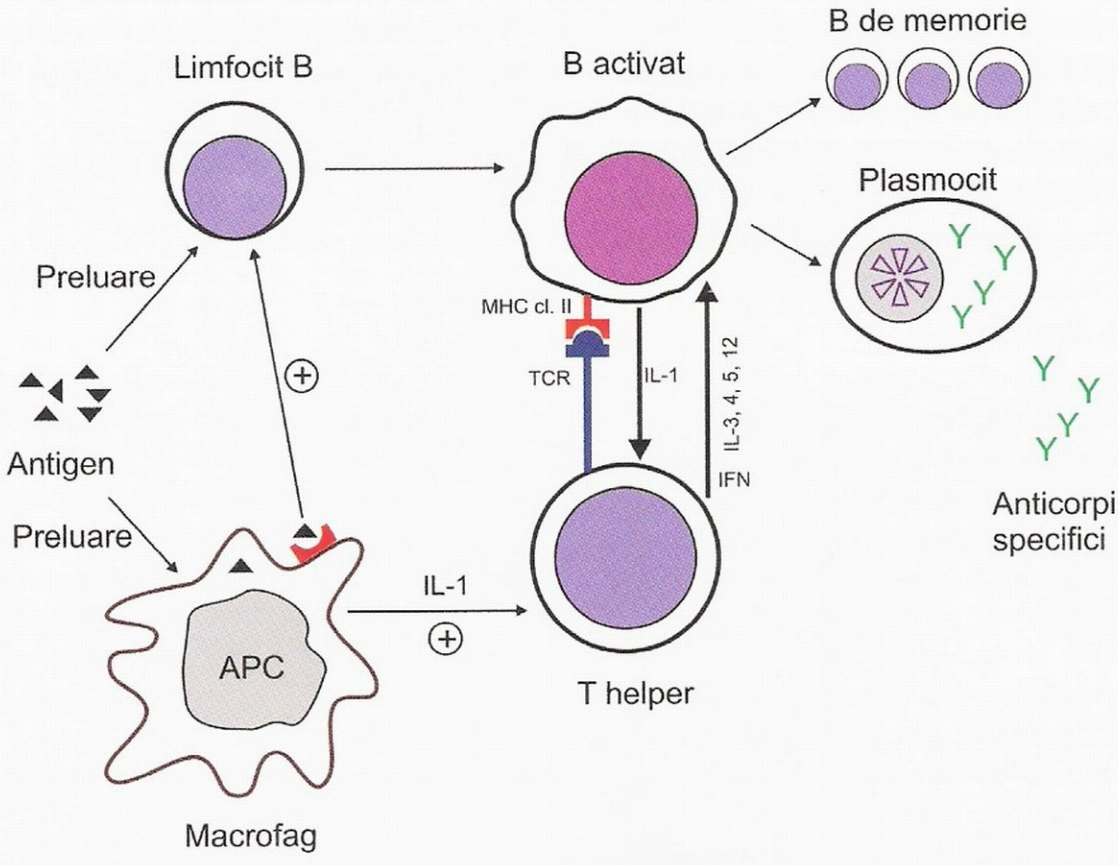


Figura 17. Răspunsul imun cu mediere prin anticorpi. Sunt reprezentate activarea celulelor B prin antigen sau prin APC. De asemenea, este reprezentată activarea reciprocă B-T helper, prin secreția de citokine

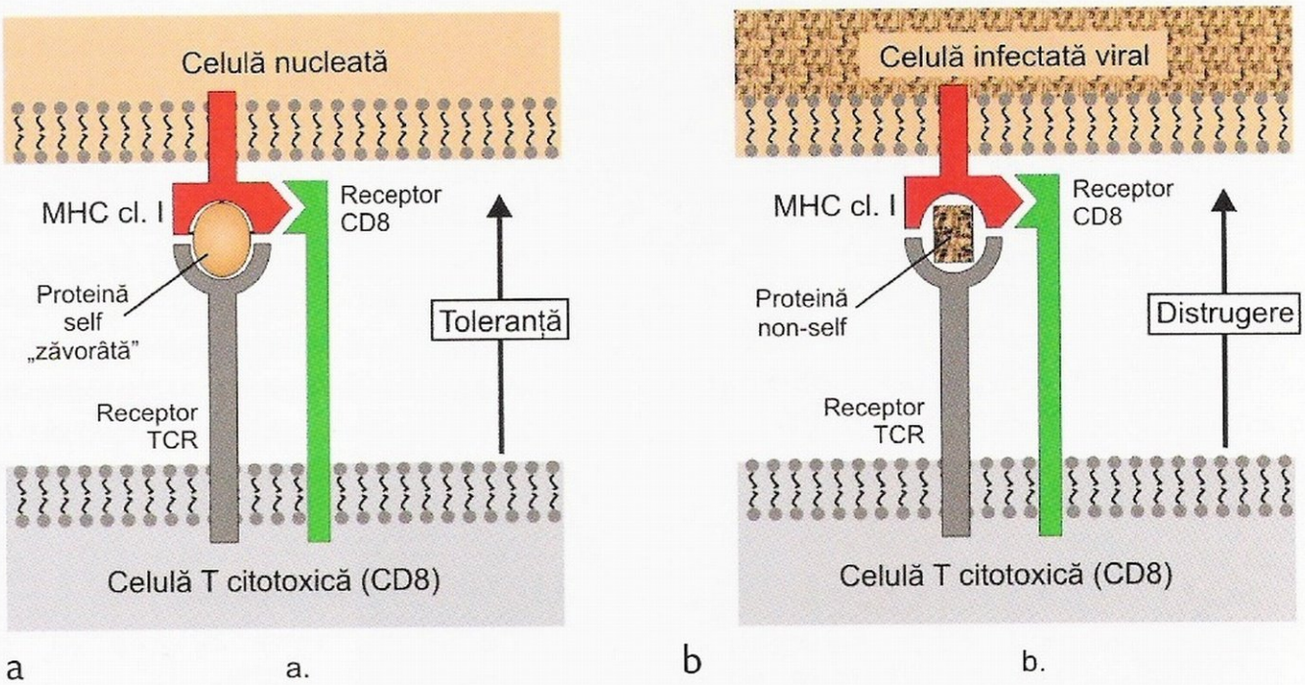


Figura 18. Gruparea MHC cl. I și funcționalitatea sa.
A. Celulă normală, recunoscută ca „self" de celulele CD8, fără efect citotoxic
B. Celulă modificată viral sau celulă malignă; proteinele anormale recunoscute ca „non-self". celula distrusă prin efect citotoxic

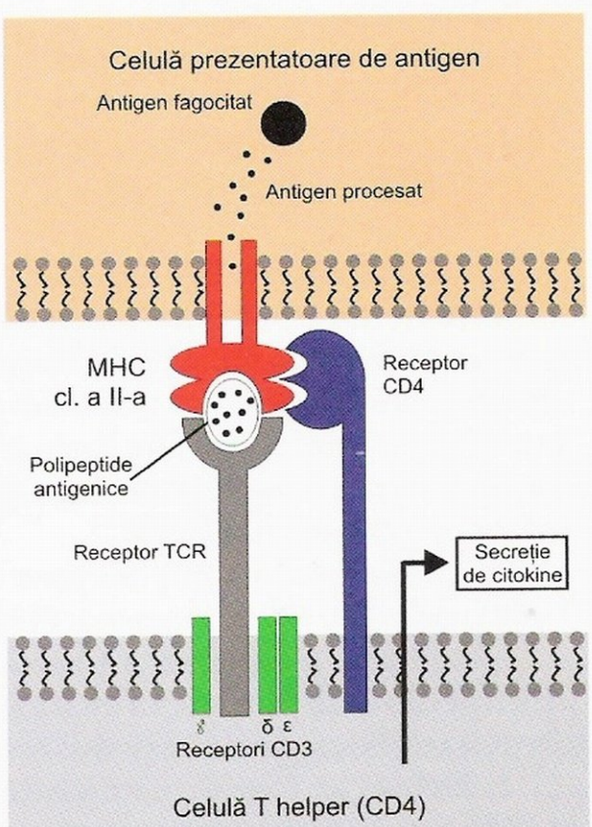


Figura 19. Celulă prezentatoare de antigen cu grupare MHC cl. a II-a, prezentând polipeptide antigenice. Efectul este activarea celulei T helper cu secreția de citokine. TCR = T cell receptor.

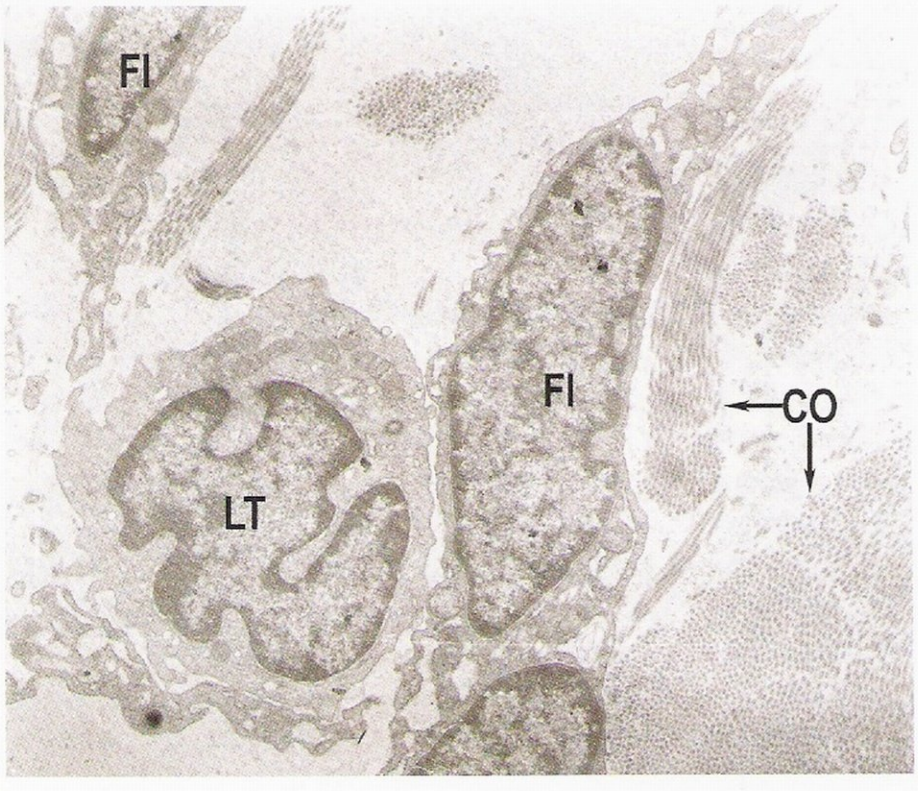


Figura 20. Celule din corion: limfocit T (LT), fibroblast (Fl) și numeroase fibre de colagen. x13000.

aceste reacții. Un fapt important de menționat este că, în anumite situații, celulele epiteliale pot exprima în mod eronat pe suprafață grupări MHC cl. II. Aceste situații sunt eliberarea de IFN-γ sau TNF de către celulele imunocompetente din corion (54, 55, 56), sau prezentarea pe suprafață de haptene în cazul unor reacții imunitare alterate, cum este lichenul plan. Prezența pe membrană a markerilor MHC cl. II devine astfel un semnal antigenic neadecvat pentru limfocitele T.

În rezumat, se poate afirma că celulele epiteliale contribuie în mod esențial la menținerea unei homeostazii imunitare locale, capabile să facă față în mod obișnuit solicitărilor antigenice din mediu, dacă acestea nu depășesc anumite limite.

Funcțiile imunitare ale keratinocitelor:

- Maturarea, activarea, diferențierea celulelor T implicate în mecanismele imunitare locale de apărare.
- Modularea funcțională – expresie antigenică, viabilitate, motilitate, prezentare de antigen, fagocitoză a celulelor Langerhans și macrofagelor (celule prezentatoare de antigen).
- Inițierea răspunsului imun prin eliberarea de citokine (IL-1, IL-6, G/M-CSF, M-CSF, G-CSF).
- Stoparea răspunsului imun și a inflamației prin eliberarea de citokine (IL-10, TGF β).
- La nivelul tegumentelor: inițierea și stoparea reacțiilor adiacente insolației.
- Refacerea funcțională (locală și medulară) după expunere la radiații (UV).
- Rol crucial în refacerea plăgilor, a defectelor tisulare (TGFα, IL-8, PDGF, FGF, NGF).

2. Celulele endoteliale (Fig. 22)

Vasele și, respectiv, celulele endoteliale, joacă un rol crucial în răspunsul imun și inflamație. Ele sunt „drumurile" fiziologice pe care circulă celulele imunocompetente și pe care trebuie să le părăsească la un moment dat pentru a ajunge în țesuturi, la sediul procesului imun.

Endoteliile vasculare pot reacționa sub influența unor mediatori chimici, cum ar fi histamina sau leucotrienele. De asemenea, pot primi semnale imunitare de la celulele țesuturilor în care se găsesc sau de la celulele sangvine circulante (57, 58, 59).

În primul caz, efectele sunt: vasodilatație, modificarea permeabilității pentru celulele sangvine, sau exprimarea unor molecule de adeziune. Aceste răspunsuri sunt în general nespecifice și de scurtă durată.

În cazul semnalelor imunitare, răspunsul vas-

cular este mai nuanțat, mai de lungă durată și mult mai adecvat situației fiziopatologice locale (20). El se traduce prin:

- Activarea celulelor endoteliale, exprimarea unor molecule de adeziune și a receptorilor „homing".
- Conversia celulelor sangvine circulante în celule migratorii care vor extravaza spre sediul inflamației.
- Prezentare de antigeni și de grupări MHC cl. II.
- Angiogeneza necesară refacerii tisulare.

Activarea celulelor endoteliale se face sub acțiunea unor citokine ca: IL-1, TNF α și β, IL-6, IFN-γ. Rezultatul va fi exprimarea unor molecule de adeziune. Răspunsul depinde de tipul și de mărimea vasului, precum și de sediul anatomic al acestuia (60, 61).

Ex. 1: Moleculele de adeziune L-selectina și P-selectina vor opri, fixa și extravaza neutrofilele circulante spre sediile de inflamație (62).

Ex. 2: Limfocitele T vor extravaza diferențiat, în funcție de subseturile cărora aparțin și de țesuturile unde urmează să ajungă (62, 63, 64). Acest proces, denumit „homing effect", este practic o dirijare selectivă a limfocitelor spre țesuturile de

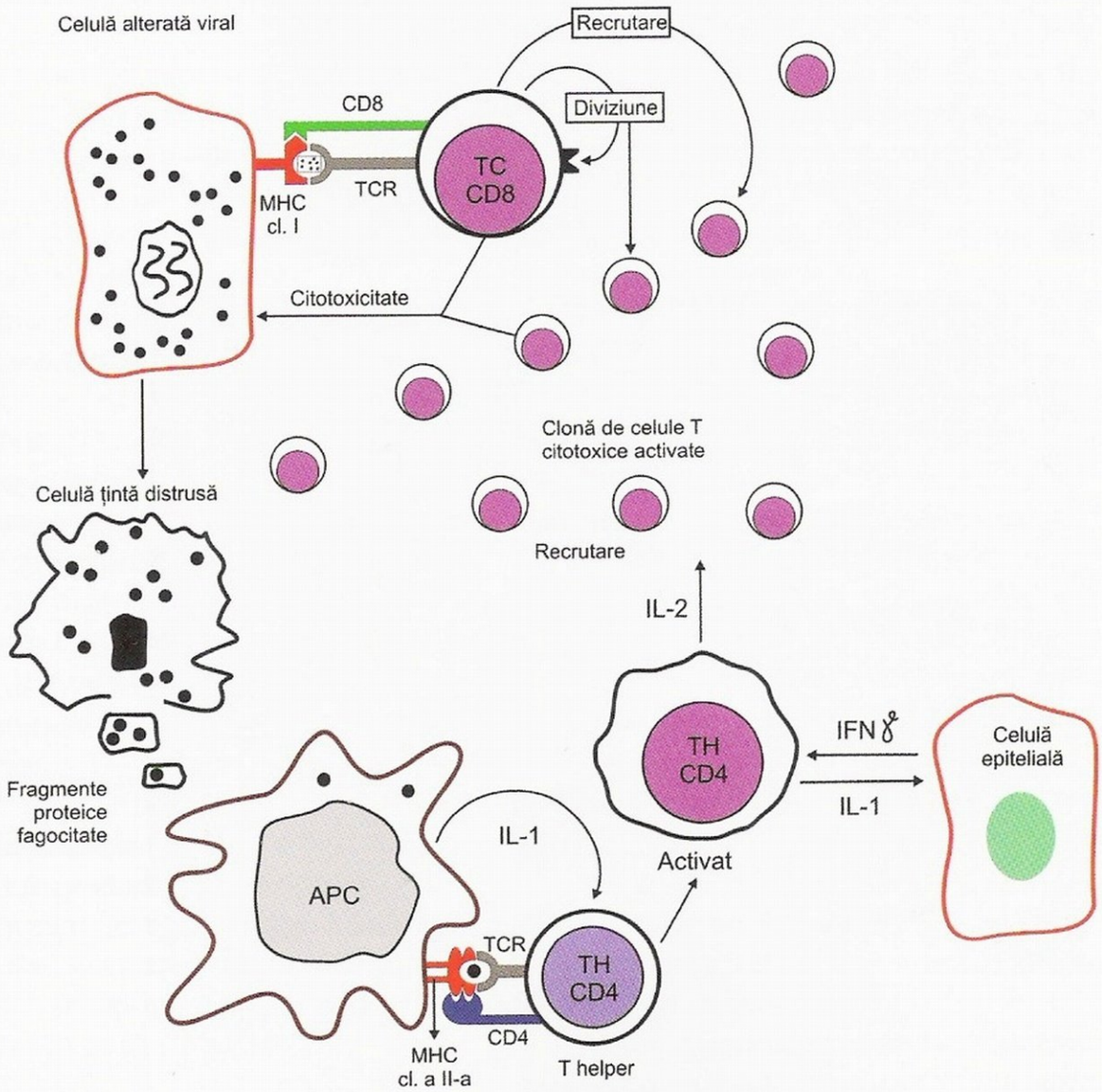


Figura 21. Răspunsul imun cu mediere celulară, acțiunea de citotoxicitate, acțiunea de recrutare și expansiune clonală

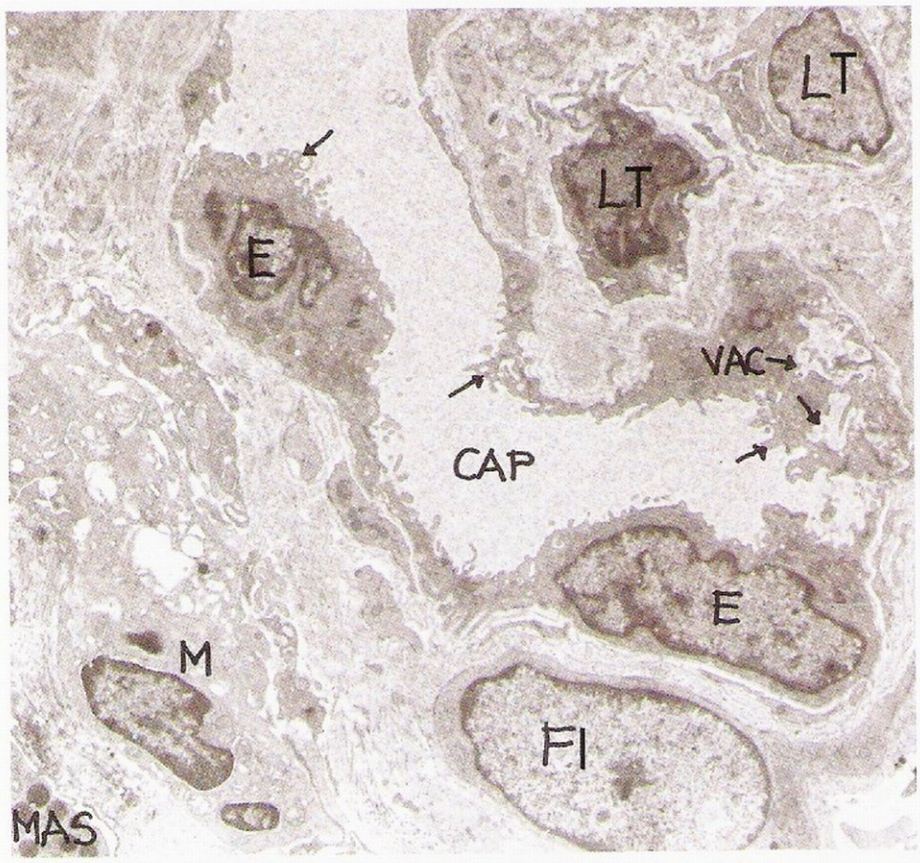


Figura 22. Imaginea electronomicroscopică a populației celulare din corion: vas capilar (CAP) mărginit de celule endoteliale (E); macrofag (M), mastocit (MAS), limfocite T (LT), fibroblast (FI).x8500.

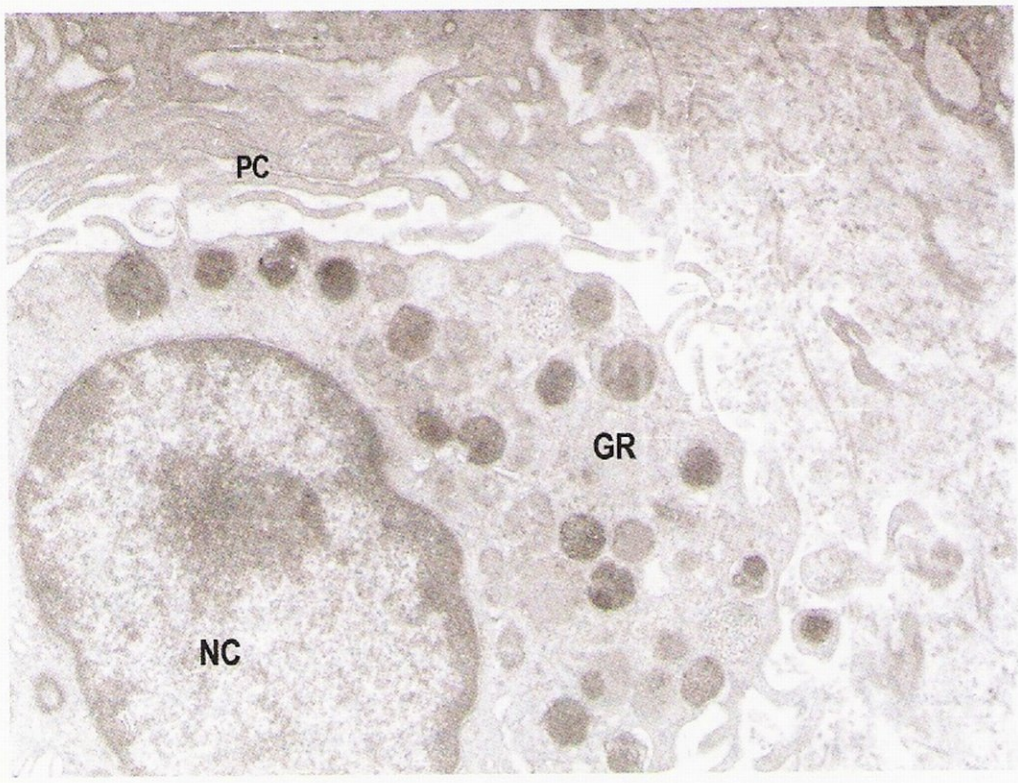


Figura 23. Mastocit cu nucleu (NC), numeroase granule de secreție în citoplasmă (GR) și prelungiri citoplasmatice (PC). x13000.

destinație. El se face prin complementaritatea receptorilor homing ai celulelor T, cu liganzii lor de pe celulele endoteliale. Astfel, celulele T extravazează la nivelul ganglionilor limfatici, în zone vasculare foarte specializate (venulele post-capilare cu endoteliu înalt), datorită prezenței pe suprafața lor a unei L-selectine Leccam 1 (65, 66).

Ex. 3: Diviziunea celulelor endoteliale și neoangiogeneza se vor face sub acțiunea unor citokine produse atât de celulele imunocompetente, cât și de alte tipuri de celule.

3. Mastocitele (Fig. 23)

Sunt celule cu importante funcții imunitare (20):

- Sintetizează multiple citokine, IL-1, IL-, IL-6, IL-8, IL-10, TGF β, GM/CSF, cu rol în inițierea și menținerea răspunsului inflamator.
- Sintetizează numeroase substanțe vazo-active și mediatori ai inflamației (histamină, serotonină, prostaglandine, leucotriene etc.).
- Sintetizează numeroase enzime (heparină, hialuronidază, triptază etc.)
- Sunt puternic implicate în reacția de hipersensibilitate imediată, datorită capacității lor de fixare a moleculelor de IGE.
- Secretă substanțe puternic chemotactice pentru neutrofile, limfocite, macrofage, fapt ce sugerează rolul lor în procesul inflamator.
- Deseori sunt localizate în vecinătatea fibrelor nervoase din corion; pot primi și transmite influențe imunomodulatorii spre și dinspre sistemul nervos.

4. Melanocitele

Sunt celule producătoare de pigment, al căror rol în răspunsul imun este încă puțin cunoscut. Totuși este clar că ele pot produce și răspunde la acțiunea unor citokine (IL-1, TNF α, TGF β) sau a unor neurohormoni (α și β MSH).

Vindecarea plăgilor și remodelarea tisulară

Reparația țesuturilor după pierderi de substanță (traumatisme, plăgi, inflamații, necroze) este un proces stadializat, implicând:

- formarea țesutului de granulație
- depunerea matricii tisulare și remodelarea sa
- reepitelizarea.

Țesutul de granulație ia naștere prin cumularea locală de macrofage ce secretă numeroase citokine (IL-1, TGF α și β, FGF, EGF, PDGF, IGF – insulin growth factor). Acestea induc atât angiogeneza (IGF, FGF, PDGF), cât și migrarea și proliferarea fibroblastelor (IL-1, FGF, TGF β) și a celulelor epiteliale (IL-1, EGF, TGF α).

Matricea proteică extracelulară, necesară refacerii tisulare, este produsă prin sinteza proteică a tuturor celulelor din țesutul de granulație (macrofage, fibroblaste etc.). Compoziția sa este complexă și depinde de stadiul de reparație tisulară. Ea este reglată în mod diferențiat de diferite citokine (67, 68). În timpul remodelării tisulare, anumite proteine din matrice sunt degradate, în timp ce altele sunt sintetizate din nou. Procesul este reglat de o serie de enzime: proteaze, ca plasmina, colagenazele, stromolizina, a căror secreție este reglată și ea de către citokine.

Epitelizarea plăgii se face prin „alunecarea" celulelor epiteliale pe suprafața matricii proteice, sub acțiunea unor citokine. Celulele epiteliale provin din marginile indemne ale plăgii sau din ductele glandulare.

Cea mai importantă citokină implicată în procesele de remodelare tisulară este TGF β. Ea este:

- chemotactică pentru macrofage
- induce secreția de IL-1, FGF, TGF α, EGF, PDGF
- este un puternic inductor al sintezei de colagen și fibronectină (69, 70).

Mai mult, contracția țesutului conjunctiv nou format pare a fi indusă tot de TGF β și PDGF. Pe lângă aceste efecte asupra țesutului conjunctiv, TGF β are un efect inhibitor asupra răspunsului imun mediat T-celular și inhibitor al prezentării de antigen de către celulele Langerhans.

Interacțiunea sistemului nervos cu imunitatea cutaneo-mucoasă

Experiența clinică a sugerat de multă vreme o capacitate de reglare a imunității de către sistemul nervos (SN).

Recent au fost acumulate date experimentale care susțin această ipoteză, întrucât *neuropeptidele* secretate s-au dovedit a avea și o funcție imunoreglatorie (71, 72, 73, 74, 75). Astfel, s-a dovedit că peptidele derivate din propiomelanocortin (POMC), α MSH și ACTH pot fi produse și la nivel local (piele și mucoase). Ele inhibă producția de IFN-γ, dar în schimb cresc producția de IL-10 de către celulele T, fiin capabile să regleze producția de Ig-E la persoanele atopice.

IL-10 (produsă de keratinocite sau celulele T helper) are un efect de inhibare a eliberării unor variați mediatori ai inflamației: IL-1, IL-6, IL-8, GM/CSF, TNF α. De asemenea, are o puternică acțiune de inhibiție a reacției de hipersensibilitate întârziată la nivel local.

S-a presupus că *stresul psihic* induce o cascadă de evenimente ce conduc la modificarea sintezei de ACTH și MSH, care vor afecta sinteza limfocitelor B, comutând-o de la sinteza de Ig-G la sinteza de Ig-E implicată astfel în reacțiile de atopie la nivel cutaneo-mucos.

Mai mult, peptidele derivate din POMC posedă *capacități inhibitorii* a unor funcții de IL-1, TNF α și IL-2.

Functiile celulelor Langerhans par a fi inhibate de către unele peptide derivate din calcitonină; mai mult, s-a dovedit că uneori LC și mastocitele din corion vin în legătură cu terminații nervoase fine, nemielinizate. Deși toate aceste date sunt încă preliminare, ele vin să umple un gol de cunoștințe și deschid un nou domeniu de cercetare foarte important în corelația sistem nervos– sistem imunitar.

Bibliografie

1. Brown, T. A. – „Immunity and Mucosal Surfaces", Adv Dent Res 1996;10:62-65.

2. Weinberg, A. et al. – Epithelial Antimicrobial Peptides: Review and Significance for Oral Applications, Crit Rev Oral Biol Med 9(4):399-414 (1998).

3. Soravia, E., Martini, G., Zasloff, M. – „Antimicrobial properties of peptides from *Xenopus* granular gland secretions", FEBS *Lett* 228:337-340.

4. Mestecky, J., et al. – „The human IgA system: A reassessment", Clin Immunol Immunopathol 40:105-114.

5. McGhee, J. R., Kiyono, H. – „The mucosal immune system", in Paul, W. E., editor, *Fundamental immunology*, 4th ed, Philadelphia: Lippincot-Raven; 1999:909-45.

6. Janeway, C. A., Travers, P. – „Immunobiologia", Piccin editore, Padova, 1996.

7. Strobel, S., Mowat, A. M. – „Immune responses to dietary antigens: oral antigens", Immunology Today, 1998;19:173-181.

8. Kiyono, H., et al. – „The mucosal immune system: from specialised immune defense to inflammation and allergy", Acta Odontol Scand 2001;59:145-153.

9. Powrie, F. – „T cells in inflammatory bowel disease: protection and pathogenic roles", Immunity 1995;3:171-4.

10. Kroese, F. G., Ammerlaan, W. A., Kantor, A. B. – „Evidence that intestinal IgA plasma cells in , transgenic mice are derived from B-1 (Ly-1 B) cells", Int Immunol 1993;5:1317-27.

11. Husband, A. J., Monie, H. J., Gowans, J. L. – Ciba Foundation symposium 46, North Holland, Amsterdam: Elsevier/Excerpta Medical, 1977.

12. Krajci, P., et al. – „The human transmembrane secretory component (poly-Ig receptor): molecular cloning, restriction fragment length polymorphism and chromosomal sublocalisation", Hum Genet 1991;87:642-8.

13. Corthesy, B., Spertini, F. – „Secretory immunoglobulin A: from mucosal protection to vaccine development", Biol Chem 1999; 380:1251-62.

14. Kilian, M., Russell, M. W. – „Function of mucosal immunoglobulins", in *Handbook of mucosal immunology*, Ogra, P. L. et al., editors, 1994, San Diego, CA, Academic Press, Inc., pp. 127-137.

15. Roitt, I. M., Lehner, T. – „Imunology of Oral Diseases", 1980, Blackwell Scientific Publications, Oxford.

16. Eversole, L. R. – „Adhesion molecules and oral mucosal diseases", Oral Diseases, 1996;2:185-187.

17. Rojas, A. I., Ahmed, A. R. – „Adhesion Receptors in Health and Disease", Crit Rev Oral Biol Med, 1999;10:337-358.

18. Popescu, L. M., Bancu, A., Ursaciuc, C., Cialâcu, V. – „Imunologie medicală", Ed. Universitară Carol Davila, Buc., 1998, pag. 147.

19. Popescu, L. M., Bancu, A., Ursaciuc, C., Cialâcu, V. – „Imunologie medicală", Ed. Universitară Carol Davila, Buc., 1998, p. 146.

20. Grabbe, S., Luger, T. A. – „The skin as an immunological organ as well as a target for immune responses", in Kater, L., Baart de la Faille, H. (Eds.), *Multi-systemic Autoimmune Diseases*, Elsevier Science, 1995.

21. Bargatze, R. F., Jutila, M. A., Butcher, E. C. – „Distinct roles of L-selectin and integrins alpha 4 beta 7 and LFA-1 in lymphocyte homing to Peyer's patch-HEV in situ: the multistep model confirmed and refined", Immunity 1995;3:99-108.

22. Walker, D. M. – „Oral Mucosal Immunology: An Overview", Ann Acad Med Singapore 2004;33(Suppl):27-30.

23. Stein, J. V., et al. – „The CC chemokine thymus-derived chemotactic agent 4 (TCA-4, secondary lymphoid tissue chemokine, 6Ckine, exodus-2) triggers lymphocyte function-associated antigen 1-mediated arrest of rolling T lymphocytes in peripheral lymph node high endothelial venules", J Exp Med 2000;191:61-76.

24. Warnock, R. A., et al. – „The role of chemokines in the microenvironmental control of T versus B cell arrest in Peyer's patch high endothelial venules", J Exp Med 2000; 191:77-88.

25. Warnock, R. A., et al. – „Molecular mechanisms of lymphocyte homing to peripheral lymph nodes", J Exp Med 1998;187:205-16.

26. Popescu, L. M., Bancu, A., Ursaciuc, C., Cialâcu, V. – „Imunologie medicală", Ed. Universitară Carol Davila, Buc., 1998, pp. 192-5.

27. von Andrian, U., Mackay, C. R. – „T–cell function and migration", The New England Journal of Med, 2000;343:1020-1034.

28. Hynes, R. O. – „Integrins: versatility modulation, and signaling in cell adhesion", Cell, 1992;69:11-25.

29. Coburn, J., Leong, J. M., Erban, J. K. – „Integrin alpha IIb beta 3 mediates binding of the Lyme disease agent *Borrelia burgerdorferi* to human platelets", Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:7059-7063.

30. Dowling, J., Yu, Q. C., Fuchs, E. – „β integrin is required for hemidesmozome formation, cell adhesion and cell survival", J Cell Biol 1996, 134:559-572.

31. Gailit, J., Welch, M. P., Clark, R. A. F. – „TGF-β1 stimulates expression of keratinocyte integrins during re-epithelialization of cutaneous wounds", J Invest Dermatol 1994;103:221-227.

32. O'Tolle, T. E., et al. – „Integrin cytoplasmic domains mediate inside-out signal transduction", J Cell Biol 1994;124:1047-1059.

33. Diaz-Gonzales, F., et al. – „Trans-dominant inhibition of integrin function", Moll Biol Cell 1996;7:1939-1951.

34. Bâră, C. – „Imunologie fundamentală", Ed. Medicală, Buc., 1996.

35. Grabbe, S., Luger, T. A. – „The skin as an immunological organ as well as a target for immune responses", in Kater, L., Baart de la Faille, H. (Eds.), *Multi-systemic Autoimmune Diseases*, Elsevier Science, 1995, p. 29.

36. Bickel, M., et al. – „Chemokine Expression in Human Oral Keratinocyte Cell Lines and Keratinized Mucosa", J Dent Res 1996;75(11):1827-1834.

37. Li, J., Thornhill, M. H. – „Growth-regulated peptide-α (GRO-α) production by oral keratinocytes: a comparison with skin keratinocytes", www.idealibrary.com, 2000.

38. Delves, P. J., Roitt, I. M. – „The Immune System", second of two parts, in Mackay, I., Rosen, F. S., *Advances in Immunology*, The New Engl J Med, 2000;343:112.

39. Delves, P. J., Roitt, I. M. – „The Immune System", first of two parts, in Mackay, I., Rosen, F. S., *Advances in Immunology*, The New Engl J Med, 2000;343:39.

40. Hasséus, B., et al. – „Langerhans Cells from Oral Epithelium are More Effective in Stimulating Allogeneic T-cells *in vitro* than Langerhans Cells from Skin Epithelium", J Dent Res 1999;78(3):751-758.

41. Cumberbatch, M., Kimber, I. – „Dermal tumour necrosis factor-α induces dendritic cell migration to draining lymph nodes, and possibly provides one stimulus for Langerhans' cell migration", Immunology 1992;75:257-263.

42. Koch, F., et al. – „Tumor necrosis factor α maintains the viability of murine epidermal Langerhans cells in culture but, in contrast to granulocyte/macrofage colony-stimulating factor, without inducing their functional maturation", J Exp Med 1990;171:159-171.

43. Grabbe, S., Luger– „The skin as an immunologie orga", capitol 2 - „Multisystemic Autoimmune Diseases" , Ed. Kater L, Baart de la Faille H ,T. A., 1995, p. 24.

44. Fraser, I. P., Koziel, H., Ezekowitz, R. A. B. – „The serum mannose-binding protein and the macrophage mannose receptor are pattern recognition receptors that link innate and adaptive immunity", Semin Immunol 1998;10:363-72.

45. Aderem, A., Underhill, D. M. – „Mechanisms of phagocytosis in macrophages", Annu Rev Immunol 1999;17:593-623.

46. Savill, J. – „Recognition and phagocytosis of cells

undergoing apoptosis", Br Med Bull 1997;53:491-508.

47. Gombos, F., Serpico, R. – „Imunopatologia orale", 1999, Piccin Nuova Libraria, S.p.A., Padova, pag. 63.

48. Delves, P. J., Roitt, I. M., 2000, p. 113.

49. Luger, T.A. – „Epidermal Cytokines", Acta Derm Venerol (Stockh) 1989;69(Suppl 151):61-76.

50. Henderson, B., Wilson, M., Wren, B. – „Are bacterial exotoxins cytokine networks regulators", Trends Microbiol, 1997;5:454-458.

51. Schwartz, T., Luger, T.A. – „Pharmacology of cytokines in the skin", in Mukhtar, H. (Ed.), *Pharmacology of the skin*, Boca Raton, CRC Press, 1992;283-313.

52. Luger, T.A., Schwartz, T. – „Epidermal Growth Factors and Cytokines", New York, Marcel Dekker, 1994.

53. Granstein, R. D. – „Ultraviolet radiation effects on immunologic function", Reg Immunol 1990;3:112-119.

54. Chu, T. C., Morris, J. F., McLeland, J. – „Keratinocyte", in Bos, J. D. (Ed.), *Skin Immune System (SIS)*, Boca Raton, CRC Press, 1990;75-85.

55. Krutmann, J. – „Regulatory interactions between epidermal cell adhesion molecules and cytokines", in Luger, T.A., Schwartz, T. (Eds) – „Epidermal Growth Factors and Cytokines", New York, Marcel Dekker, 1993; 415-431.

56. Barker, J. N., et al. – „Marked synergism between tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte-derived adhesion molecules and chemotactic factors", J Clin Invest 1990;85:605-608.

57. Mantovani, A., Dejana, E. – „Cytokines as communication signals between leucocytes and endothelial cells", Immunol Today 1989;10:370-375.

58. Hattori, R., et al. – „Stimulated secretion of endothelial von Willebrand factor is accompanied by rapid redistribution to the cell surface of the intracellular granule membrane protein GMP-140", J Biol Chem 1989;264:7768-7771.

59. Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V. – „The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholyne", Nature, 1980;288:373-376.

60. Pober, J. S., et al. – „Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumour necrosis factor and immune interferon", J Immunol 1986;137:1893-1896.

61. Pober, J. S. – „Cytokine-mediated activation of vascular endothelium", Am J Pathol 1988;133:426-433.

62. Lasky, L. A. – „Selectins: interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation", Science, 1992;258:964-969.

63. Shimizu, Y., et al. – „Lymphocyte interactions with endothelial cells", Immunol Today 1992;13:106-112.

64. Mackay, C. R., Marston, W. L., Dudler, L. – „Naive and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation", J Exp Med 1990;171:801-817.

65. Berg, E. L., et al. – „The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leucocyte adhesion molecule 1", J Exp Med 1991;174:1461-1466.

66. Picker, L. J., et al. – „A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites", Am J Pathol 1990;136:1053-1068.

67. Mauch, C., et al. – „Cytokines and wound healing", in Luger, T.A., Schwartz, T. (Eds) – „Epidermal Growth Factors and Cytokines", New York, Marcel Dekker, 1993;325-344.

68. Clark, R.A.F., Hensan, P. M. – „The molecular and Cellular Biology of Wound Repair", New York, Plenum Press, 1988.

69. Sporn, M. B., et al. – „Transforming growth factor-β: biological function and chemical structure", Science, 1986;233:532-534.

70. Ignotz, R. A., Massague, J. – „Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix", J Biol Chem 1986;261:4337-4345.

71. Baraniuk, J. N., Kowalski, M. L., Kaliner, M. A. – „Neuropeptides in the skin", in Bos, J. D. (Ed.), *Skin Immune System (SIS)*, Boca Raton, CRC Press, 1990;307-320.

72. Aebischer, I., Stämpfli, M. R., Zürcher, A. et al. – „Neuropeptides are potent modulators of human in vitro immunoglobulin E synthesis", Eur J Immunol 1994;24:1908-1913.

73. Bhardwaj, R. S., et al. – „Alpha melanocyte stimulating hormone augments interleukin 10 production in human T cells", Arch Derm Res 1994;286:229 (abstr.).

74. Luger, T.A., et al. – „Production of immunosuppressing melanotropins by keratinocytes", Ann NY Acad Sci 1993;680:567-570.

75. Brown, S. L., Blalock, J. E. – „Neuroendocrine immune interactions", in Oppenheim, J. J., Shevach, E. M. (Eds), *Immunophysiology, the Role of Cytokines in Immunity and Inflammation*, Oxford, Oxford University Press, 1990;306-319.

Leziunile clinice și histopatologice ale mucoasei Variante anatomice și modificări de etiologie necunoscută ale cavității bucale

Maladiile mucoasei bucale prezintă un aspect variat, uneori foarte polimorf. Acest aspect este dat fie de un singur tip de leziuni, fie de o asociere de leziuni diferite. Aceste leziuni pot fi restrânse la anumite modificări clinico-patologice, numite leziuni elementare. Leziunile elementare ale mucoasei sunt în mare parte comune cu cele dermatologice. Cu toate acestea, ele pot avea, uneori, un aspect diferit, datorită particularităților histopatologice specifice mucoasei bucale, prezenței salivei și a solicitărilor mecanice legate de actul masticator (1, 2, 3, 4). Leziunile elementare sunt produse de procese histo-patologice variate, care modifică aspectul clinic al mucoasei.

Ansamblul leziunilor elementare dă naștere tabloului clinic caracteristic pentru o anumită afecțiune. În general, tabloul clinic este specific, prin prezența unora sau altora din leziunile elementare.

Macula (Fig. 1)

Este o modificare de culoare a mucoasei, de dimensiune redusă («1 cm), plată, produsă de cauze diferite. Atunci când leziunea depășește 1 cm, ea mai poate fi numită o *arie, plajă* sau *suprafață.*

Pot fi leziuni unice sau multiple, cu contur precis sau imprecis, și pot fi produse de cauze diferite.

Ex.: Macula eritematoasă – este produsă printr-o hiperemie localizată. Caracteristic pentru aceste leziune este că dispare la vitropresiune.

Macula pigmentară – este produsă fie de acumularea melaninei în țesut (Fig. 2), fie de prezența metalelor ce difuzează din aliajele dentare (Fig. 3).

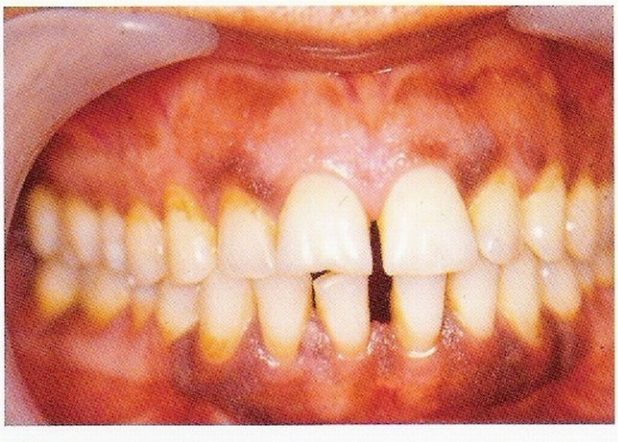


Figura 1. Macule melanice. Pigmentație constituțională.

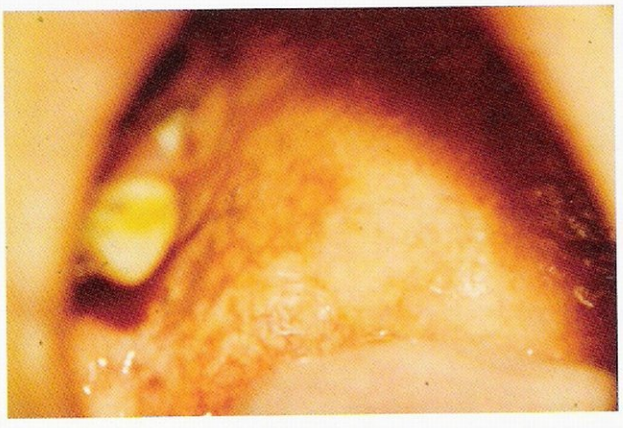


Figura 2. Pată melanică.

Figura 3. Macule pigmentare jugale produse prin difuzarea ionilor metalici în țesuturi.

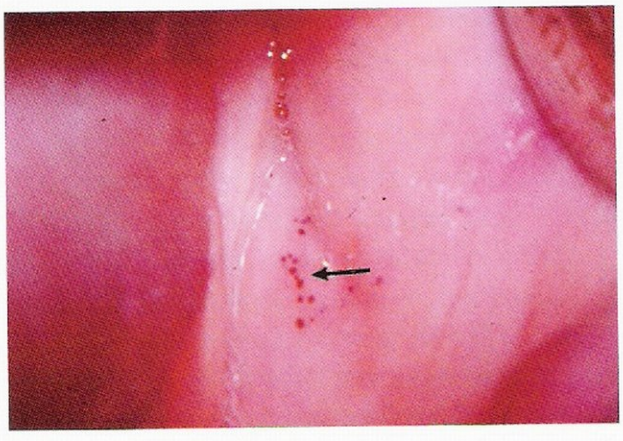


Figura 4. Petești de mucoasă.

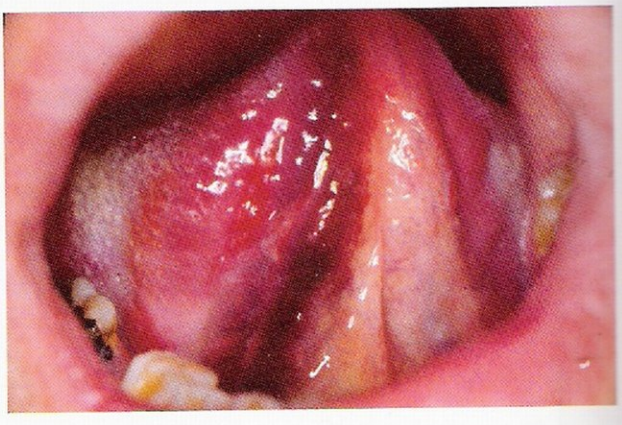


Figura 5. Sufuziuni sangvine submucoase întinse în caz de traumatism de limbă.

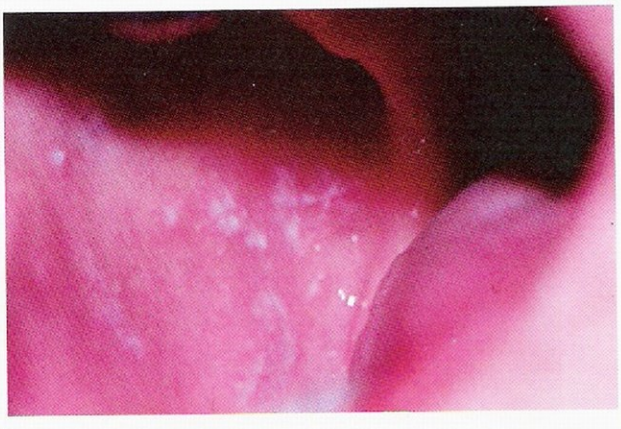


Figura 6. Leziuni papulare confluate în rețea (Lichen plan).

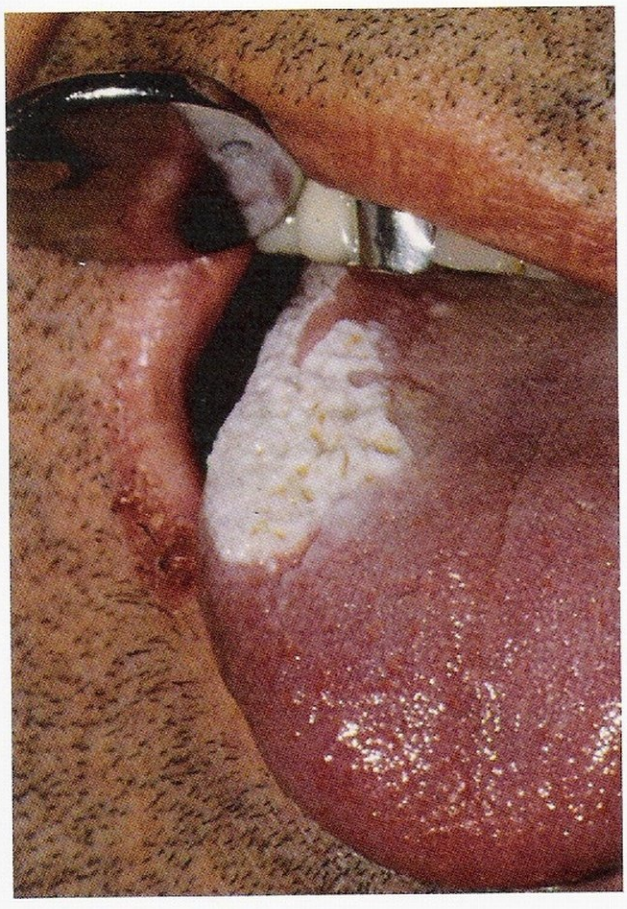


Figura 7. Placard keratozic dens pe fața dorsală a limbii.(Leucoplazie verucoasă)

Petești și sufuziuni sangvine (Fig. 4, 5)

Sunt extravazări sangvine în țesuturi de natură traumatică sau metabolică. Caracteristic este că ele nu dispar la vitropresiune.

Papula (Fig. 6)

Este o leziune proeminentă, bine circumscrisă, mai mică de 5 mm. Poate fi rotundă sau ovalară, de culori în general mai deschise decât mucoasa. Se datorează unei îngroșări limitate ale epiteliului. Papulele pot fi uneori grupate în leziuni multiple sau pot da naștere unor *erupții papulare*. Uneori pot conflua în plăci sau placarde.

Figura 8. Nodul ulcerat. Proces tumoral profund erodând suprafața epitelială.

Plăcile sau placardele (Fig. 7)

Sunt leziuni reliefate, plate, mai mari de 1 cm diametru. Culoarea lor este diferită, în funcție de modificările histopatologice care le-au generat.

Placardele pot apărea datorită unor îngroșări epiteliale (ex. leucoplazia) sau unor procese patologice apărute în corion (inflamație, infiltrate celulare, modificări histologice). Pot prezenta culori și consistențe diferite. Suprafața lor poate fi netedă sau rugoasă, fisurată, verucoasă etc.

Nodulii (Fig. 8)

Sunt leziuni reliefate, în general de dimensiuni mici, datorate unor infiltrate sau proliferări celulare profunde care împing epiteliul (5).

Cicatricile

Sunt leziuni reparatorii, de regulă fibroase, de culoare alb-sidefie, cu dispozitie în general liniară, de dimensiuni variabile. Apar la nivelul fostelor intervenții chirurgicale sau la locul unor foste procese inflamatorii profunde (5).

Vezicula (Fig. 9)

Leziune produsă de acumularea de fluid în țesut, cu dimensiune sub 5 mm (6). Veziculele pot conflua în leziuni întinse, prin rupere se pot transforma în ulcerații.

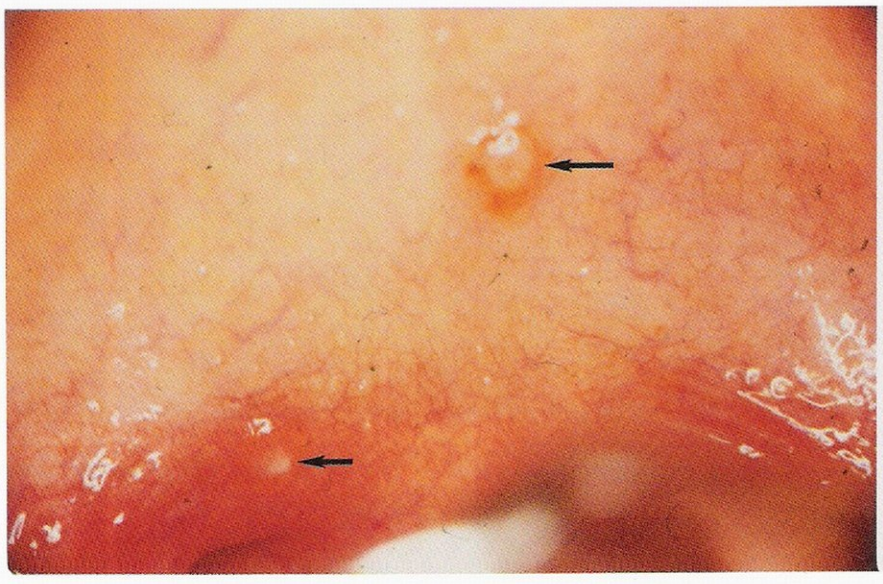


Figura 9. Vezicule la nivelul vălului (Varicelă).

Figura 10. Bulă. (Lichen plan).

Figura 11. Leziuni erozive. (Lichen plan)

Bula (Fig. 10)

Leziune produsă de acumularea de fluid în țesut, de dimensiune peste 5 mm. O bulă prezintă *plafon*, mai subțire sau mai gros, în funcție de profunzimea la care se formează, *planșeu* și un *contur*. Conținutul bulelor poate fi clar sau serohematic, rozat. În cavitatea bucală bulele se sparg rapid, dând naștere la ulcerații. Uneori, plafonul necrozat al bulelor poate acoperi aceste ulcerații sau mai poate fi observat în fâșii, la nivelul conturului (7).

Pustula

Este o veziculă cu conținut purulent. Apare foarte rar în cavitatea bucală, mai frecvent pe tegumentele periorale.

Eroziunea (Fig. 11)

Este o pierdere superficială de substanță a epiteliului, fără afectarea țesuturilor profunde. Poate prezenta întinderi și contururi variabile. Are o culoare roșie, mai închisă decât mucoasa, datorită faptului că prin epiteliul subțiat se observă vascularizația din corion (7).

Ulcerația (Fig. 12)

Este o pierdere de substanță a epiteliului care se extinde până în corion (5). Unei ulcerații i se descriu: mărimea, forma, marginile (plate, reliefate sau rulate), fundul (neted sau neregulat), depozitele observate pe suprafața sa (fibrină, țesuturi necro-

Figura 12. Ulcerație (Aftă majoră).

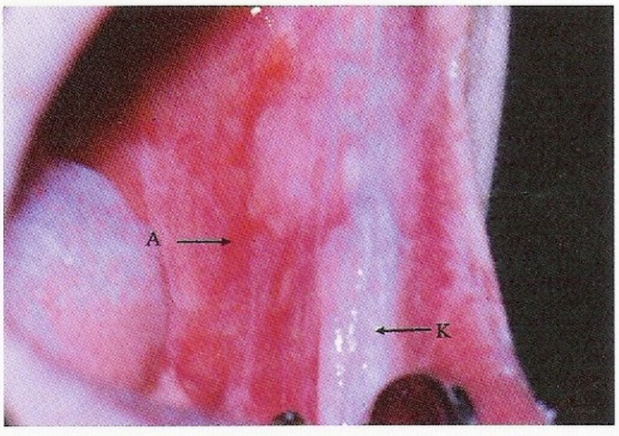


Figura 14a. Zone de atrofie(A) și placard keratozic(K) în lichen plan.

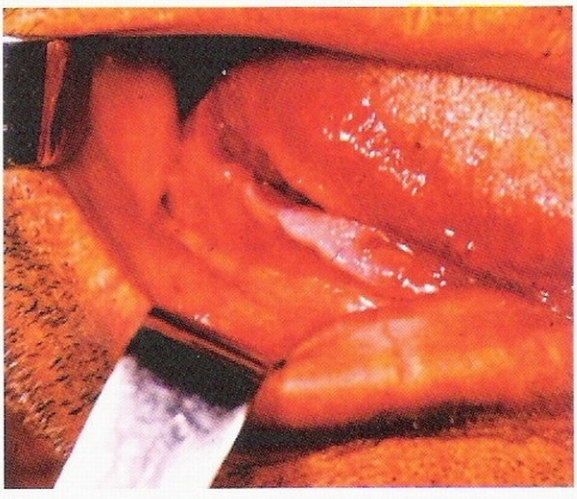


Figura 13. Ulcerație fisurală "în foaie de carte".Carcinom de limbă.

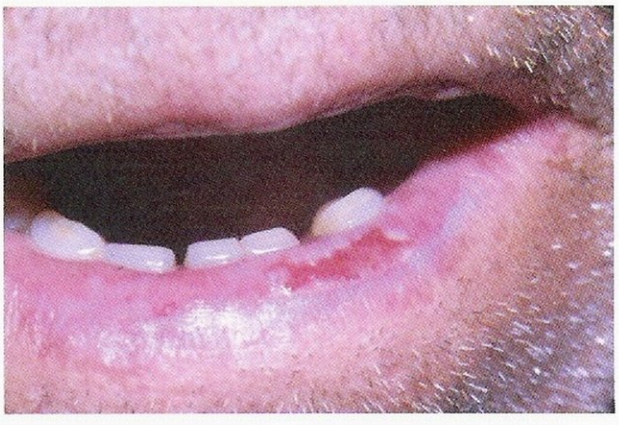


Figura 14b. Atrofie a roșului de buze și eroziuni (Cheilită actinică).

zate, țesut de granulație).

La palpare o ulcerație poate fi suplă, infiltrată sau indurată. Spre profunzime poate fi bine delimitată sau prost delimitată, cum este cazul ulcerațiilor maligne (2). Consistența unei ulcerații este dată în general de procesele inflamatorii sau tumorale din profunzime.

Fisura (Fig. 13)

Este o ulcerație lineară, de profunzimi variabile. Atunci când sunt adânci, sunt numite *ragade* (6). Atunci când sunt produse de procese neoplazice la nivelul fundurilor de sac, dau naștere așa-ziselor ulcerații în „semn de carte", vizibile doar atunci când țesuturile sunt întinse.

Atrofia (Fig. 14 a și b)

Este o subțiere a epiteliului prin reducerea straturilor sale. Poate apărea pe zone mai restrânse sau mai întinse și prezintă o culoare roșie mai închisă, datorită vizibilității vascularizației din corion. Zonele atrofice pot avea margini difuze sau bine delimitate. Nu trebuie confundată cu zonele eritematoase datorită hiperemiei inflamatorii, unde mucoasa este de grosime normală.

Leziunile granulare (Fig. 15)

Sunt suprafețe cu aspect discret proliferativ, reliefate, de dimensiuni variabile, datorate prezenței țesutului de granulație. Culoarea lor este roșie vie, suprafața ușor neregulată.

Figura 15. Leziuni granulare (Reacție alergică).

Figura 16. Tumoră benignă. Fibrom al mucoasei jugale.

Figura 17. Tumoră malignă. Carcinom epidermoid jugal.

Tumora

Este o leziune rezultată prin proliferarea tisulară, fie din epiteliu, fie din corion. Tumorile pot fi împărțite în *neoplasme propriu-zise*, care prezintă trăsături histologice specifice, sau *pseudo-tumori*, care sunt produse de țesut de granulație (2). Tumorile pot fi benigne sau maligne, aspectul lor clinic fiind de cele mai multe ori evocator pentru un caracter sau altul. Astfel:

Tumorile benigne (Fig. 16) sunt în general suple, elastice, mobile și bine delimitate de planurile profunde.

Tumorile maligne (Fig. 17) au caracter proliferativ mai accentuat, deseori ulcerat, sunt indurate, fixate și proste delimitate de planurile profunde (7).

În afară de examenul clinic, în evaluarea unei leziuni trebuie să se țină seama și de alte elemente pentru stabilirea unui diagnostic preliminar. Astfel, se va avea în vedere sediul topografic, durata, caracterul recidivant sau nu, tendința de extindere, în suprafață sau profunzime, dispoziția simetrică sau asimetrică, extinderea la nivel cutanat etc.

Leziunile histopatologice ale mucoasei bucale

Modificările histopatologice stau la baza apariției leziunilor clinice. Aceste modificări sunt numeroase și variate, traducându-se însă prin câteva tipuri de leziuni de bază, care prin sumarea lor dau naștere la tabloul histopatologic caracteristic pentru afecțiunea respectivă (8, 9, 10).

Leziuni ale epiteliului

Hiperkeratoza (Fig. 18 a și b)

Este definită ca o îngroșare excesivă a stratului cornos. Clinic, se traduce prin prezența unor zone sau pete albe la nivelul mucoasei, denumite keratoze sau leucoplazii. Hiperkeratoza se poate clasifica microscopic în două categorii:

Ortokeratoza este o îngroșare a stratului cornos fără prezența nucleilor.

Parakeratoza este o îngroșare a stratului cornos cu păstrarea unor nuclei piknotici. Prezența keratinei la nivelul mucosei bucale este un fapt anormal, cu excepția zonelor de mucoasă keratinizată fiziologic (9).

Acantoza (Fig. 19)

Este definită ca o îngroșare a stratului spinos prin creșterea rândurilor de celule. Se însoțește, în general, cu o lărgire și o elongare a rețelei papilare. Este produsă datorită unui ritm mitotic accelerat. Astfel, statul cornos, de la 6-8 rânduri de celule, poate ajunge la 15-20 (10).

Papilomatoza (accentuarea rețelei papilare) (Fig. 20 a)

Este datorată unei rețele papilare deosebit de adâncite, cu crestele interpapilare proliferând adânc în corion. Când acest proces este foarte accentuat, avem de-a face cu *hiperplazia pseudoepiteliomatoasă* (2) (Fig. 20 b). Aceste leziuni pot fi uneori foarte asemănătoare cu o leziune malignă invazivă, dar, spre deosebire de aceasta, membrana bazală este intactă și atipiile sunt absente.

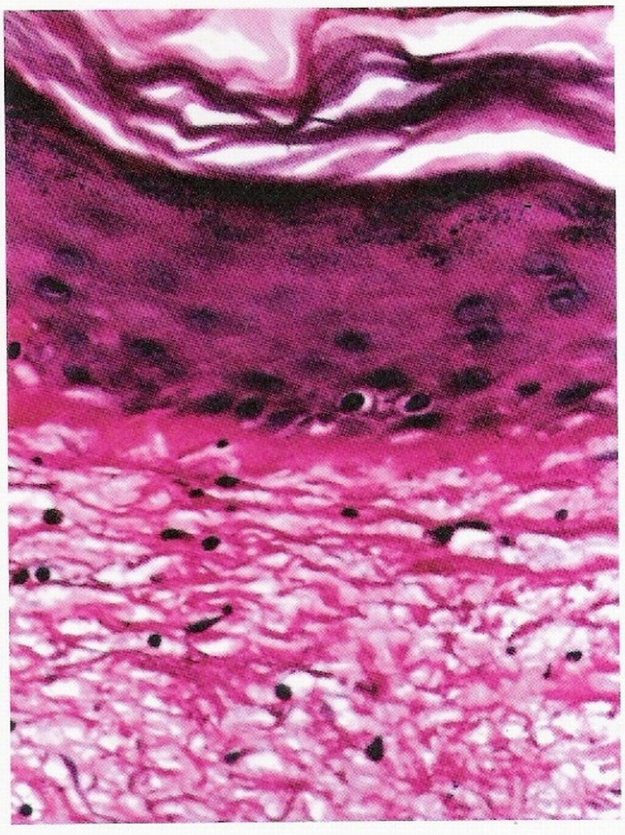


Figura 18a. Atrofie cu hiperortokeratoză.Col HE. Ob20

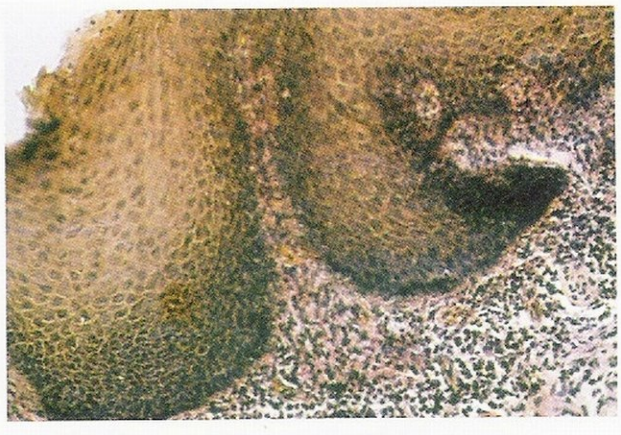


Figura 18b. Hiperparakeratoză. Col VG. Ob10

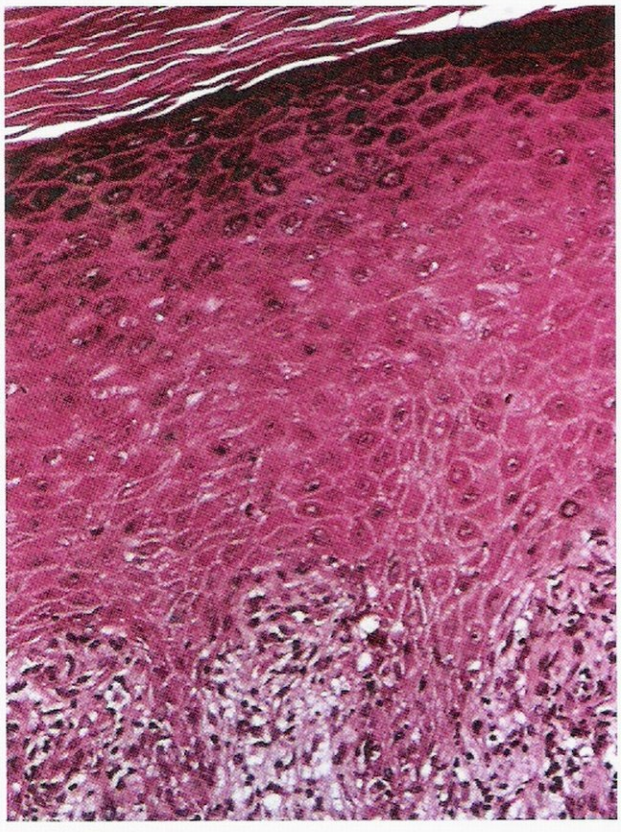


Figura 19. Acantoză.(Lichen plan). Col HE. Ob10

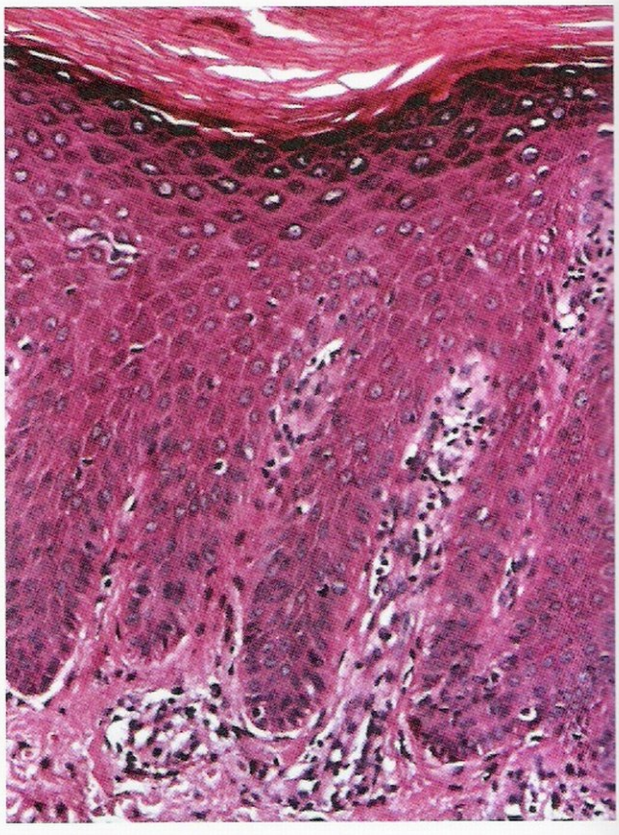


Figura 20a. Papilomatoză a corionului și hiperkeratoză în suprafață. Col HE. Ob10

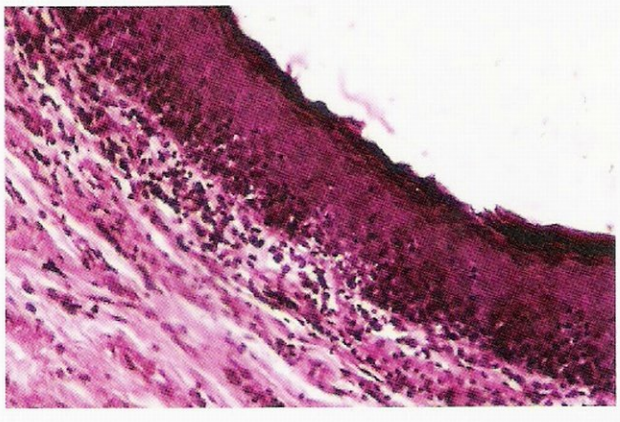


Figura 21. Atrofie epitelială marcată (Lichen plan). Col HE. Ob20

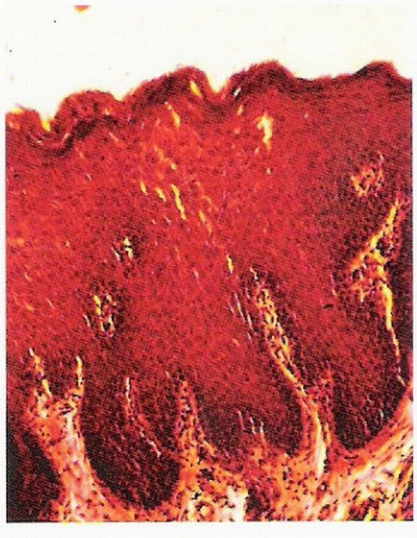


Figura 20b. Hiperplazie pseudoepiteliomatoasă Col HE. Ob10

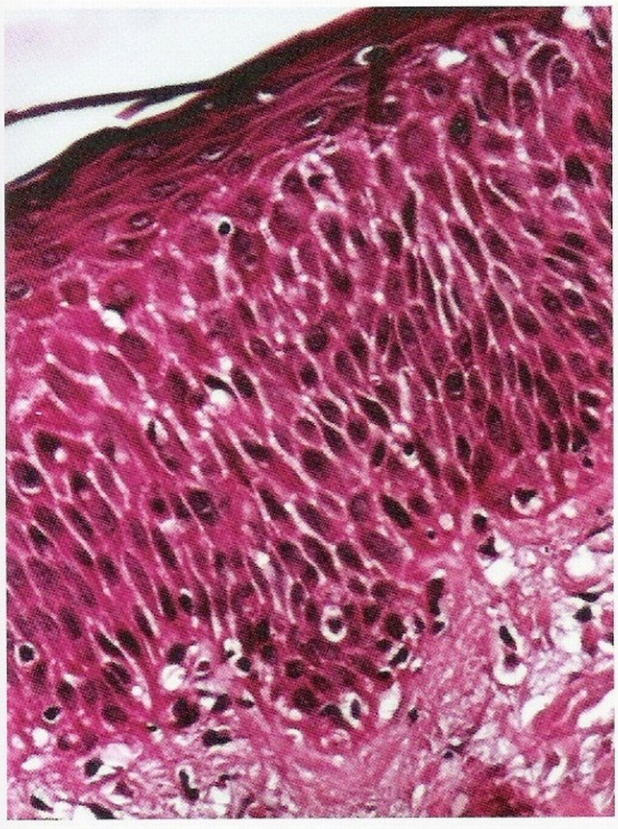


Figura 22a. Spongioza. Lărgirea spațiilor intercelulare. Col HE. Ob20

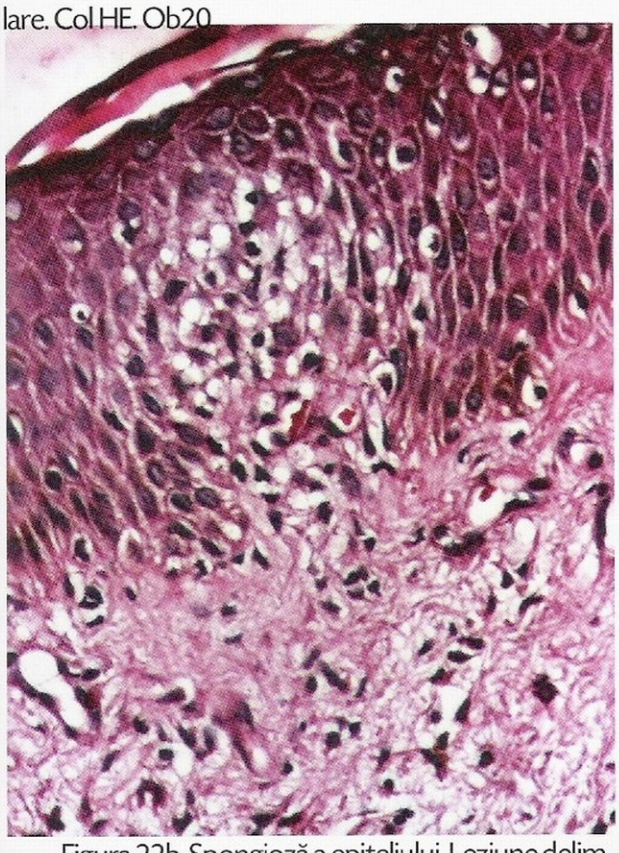


Figura 22b. Spongioză a epiteliului. Leziune delimitată. Col HE. Ob20

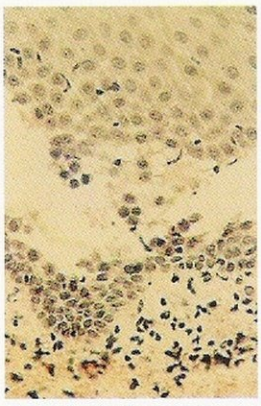


Figura 23. Acantoliză cu celule Tzanck (Pemfigus vulgar). Col VG. Ob 10

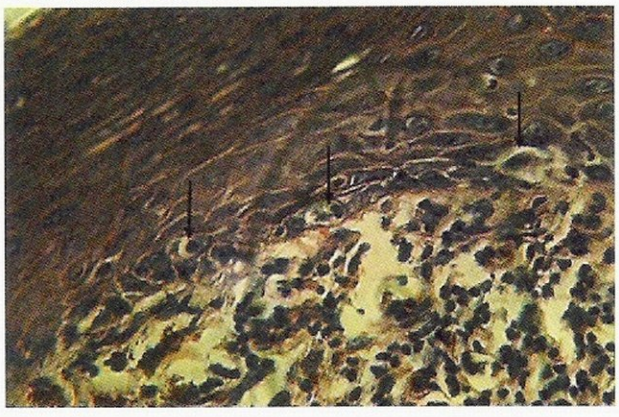


Figura 24. Celule cu degenerescență vacuolară în stratul bazal.Lichen plan. Col VG. Ob 40

Atrofia (Fig. 21)

Este o subțiere a epiteliului prin scăderea drastică a rândurilor de celule. Uneori, mai pot persista numai 2-3 rânduri de celule în stratul bazal și parabazal.

Spongioza (Fig. 22 a și b)

Se definește ca o lărgire a spațiilor intercelulare, cu distensia exagerată a celulelor (edem intercelular).

Acantoliza (Fig. 23)

Este separarea celulelor din stratul spinos prin desfacerea contactelor intercelulare. Acantoliza duce la ceea ce se numește clivaj intraepitelial, cu formarea unor vezicule sau bule.

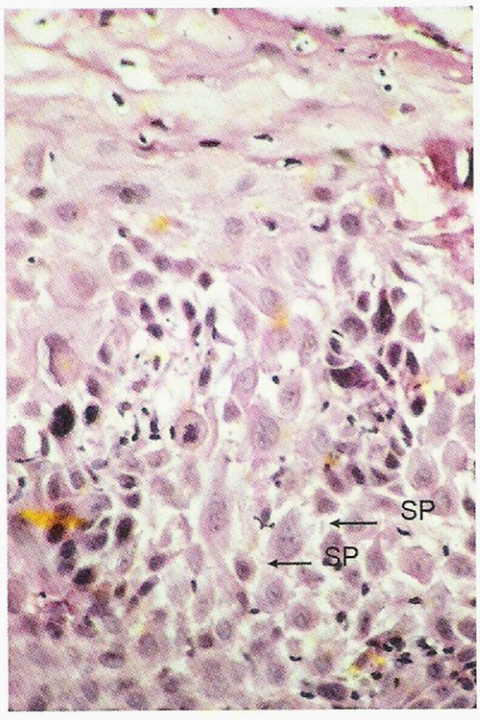


Figura 25. Leziune cu displazie medie spre înaltă.Se poate remarca anizocitoză, hipercromatism nuclear, anizocorie și spongioză (SP). Col HE. Ob 20

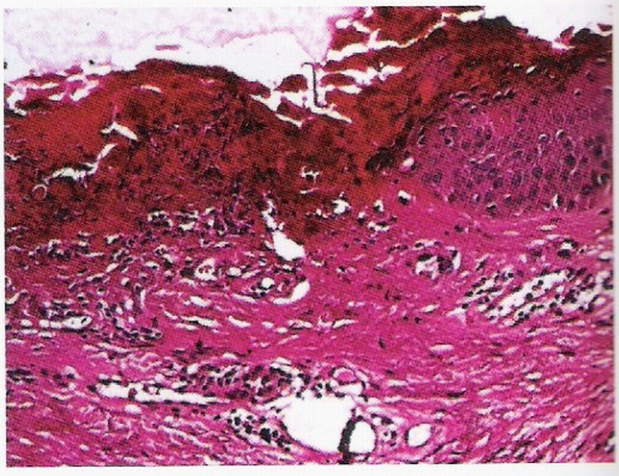


Figura 26. Necroză superficială a epiteliului cu vasodilatație marcată a corionului. Col HE. Ob 10.

Degenerescența hidropică sau vacuolară (Fig. 24)

Este o alterare celulară individuală, în care celulele par „goale", fără conținut, cu nucleu piknotic dispus spre periferie sau chiar absent.Poate apărea fie în stratul bazal, fie în stratul spinos.

Atipiile celulare (Fig. 25)

Sunt definite ca modificări celulare izolate, ce preced apariția malignităților. Suma atipiilor dintr-un țesut se numește *displazie*, ea putând fi ușoară, medie, severă, până la „carcinom in situ" (carcinom intraepitelial).

Diskeratoza

Este o modificare microscopică, caracterizată prin keratinizări anormale ale unor grupuri de celule din stratul spinos. Termenul trebuie folosit numai referitor la modificări histologice și nu clinice.

Necroza (Fig. 26)

Este distrugerea unui țesut și înlocuirea sa cu o masă amorfă, nestructurată.

Leziuni ale corionului

Corionul, ca parte a mucoasei bucale, poate prezenta leziunile sale histopatologice proprii, care se pot asocia sau nu cu leziuni epiteliale.

Infiltratul inflamator

Este definit ca prezența unor aglomerări importante de celule în corion. Aceste celule pot fi limfocite, plasmocite, macrofage, polimorfonucleare etc. Dispoziția infiltratului în corion poate fi caracteristică pentru anumite afecțiuni. Astfel, se pot observa:

- Infiltrate „în bandă", dispuse de-a lungul joncțiunii epitelio-conjunctive, ca de ex. cel din lichenul plan (Fig. 27).
- Infiltrate „perivasculare", dispuse de jur-împrejurul vaselor din corion, ca de ex. cel din lupusul eritematos discoid (Fig. 28).
- Infiltrate „focale", în care celulele sunt dispuse în „aglomerări" bine delimitate, separate una de cealaltă.
- Infiltratul mai poate fi „difuz", egal repartizat și extinzându-se spre corionul profund.

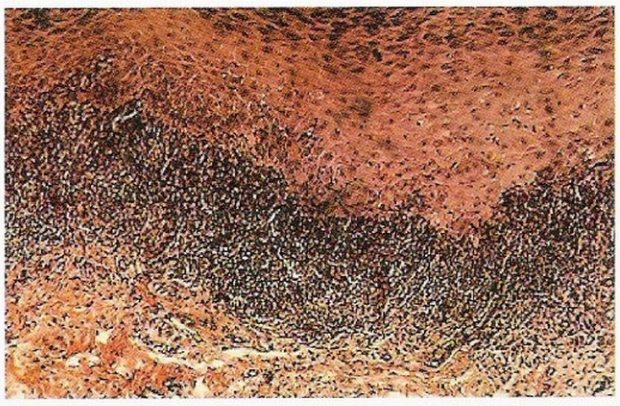


Figura 27. Infiltrat inflamator cronic în bandă (Lichen plan). Col HE. Ob 10.

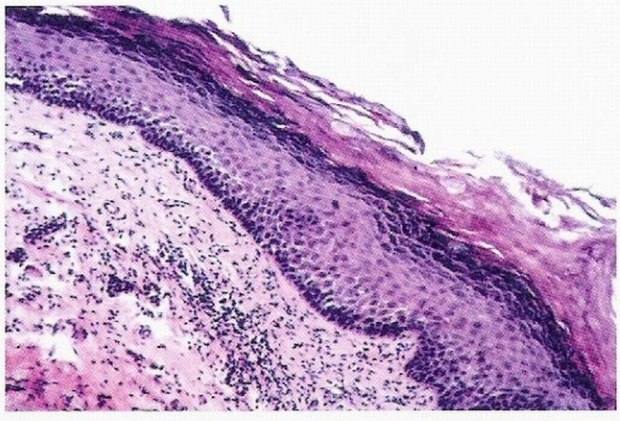


Figura 28. Infiltrat perivascular (Lupus cronic). Col HE. Ob 10.

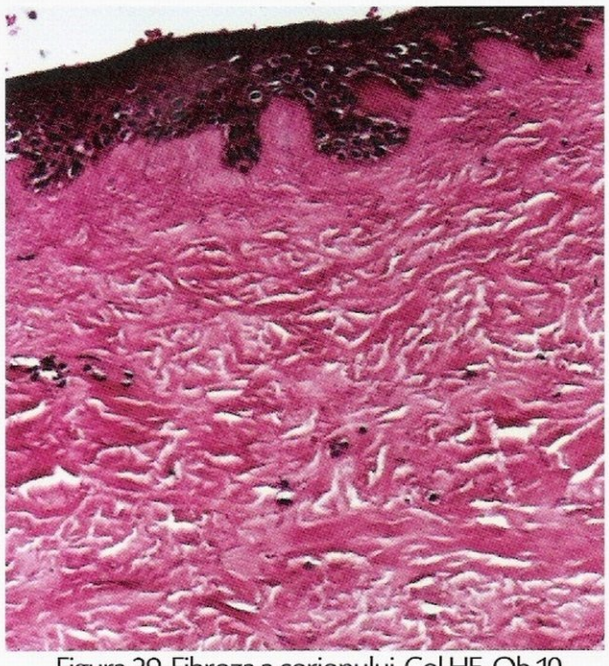


Figura 29. Fibroza a corionului. Col HE. Ob 10.

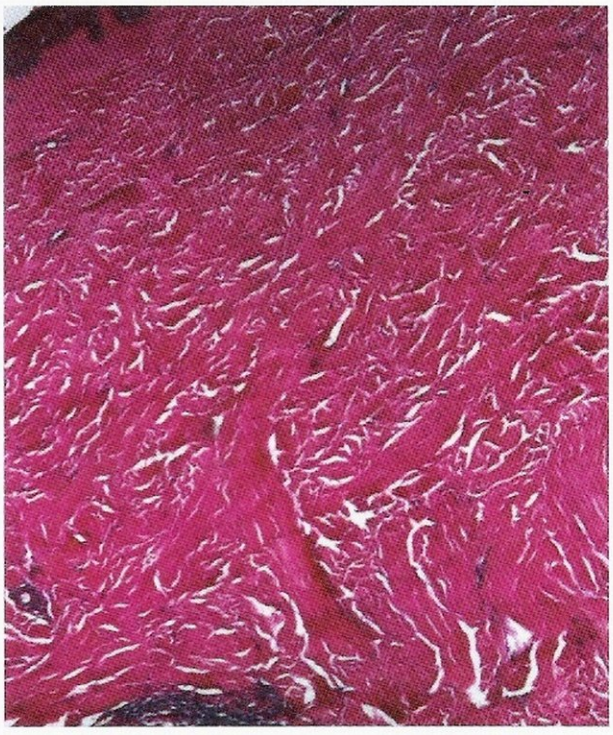


Figura 30. Colagen modificat în sclerodermie. Col HE. Ob 10.

Fibroza (Fig. 29)

Este caracterizată prin creșteri importante ale fibrelor de colagen din corion, care ocupă aproape în totalitate acest țesut.

Degenerescența colagenului (Fig. 30)

Fibrele de colagen apar estompate, „topite", pierzându-și aspectul vălurit normal. Aspectul colagenului devine amorf – ex. în lupusul eritematos discoid, sclerodermie.

Vascularita

Creșterea numărului de capilare, pe alocuri trombozate.

Hiperplazia

Este o creștere de volum a unui țesut, datorită unui număr crescut de celule și fibre.

Hipertrofia

Este o creștere în volum a unui țesut datorită creșterii accentuate a vascularizației.

Variații anatomice normale și modificări de etiologie necunoscută

Linia albă jugală

Este o plică liniară de mucoasă, reliefată, keratinizată, situată la nivelul mucoasei jugale, de-a lungul planului de ocluzie (Fig. 31 a și b). Este o reacție a mucoasei la solicitările mucoasei în timpul masticației. Atunci când este foarte proeminentă, poate da naștere unui tic de mușcare a mucoasei. În aceste situații este necesară corectarea chirurgicală.

Leucoedemul

Este o modificare benignă a mucoasei, caracterizată printr-o îngroșare a epiteliului la nivelul mucoasei jugale, uni- sau bilateral. *Clinic*, se prezintă sub forma unei mucoase de culoare alb-cenușii, plicaturate, cu aspect de văl (Fig. 32).

Figura 31a. Linia albă jugală.

Figura 31b. Linia albă jugală.

Caracteristic este că aceste pliuri se pot deplasa la manevrele de palpare. Consistența mucoasei este nemodificată. Histologic, epiteliul este mai îngroșat, cu rețeaua papilară mai accentuată, iar celulele stratului spinos prezintă edem intracelular. Apare în special la populația de culoare (11) și la populația indiană a Americii de Sud.

Granulațiile Fordyce

Sunt glande sebacee prezente în mod anormal la nivelul mucoasei bucale. *Clinic*, apar sub forma unor mici papule alb-gălbui, dispuse izolat

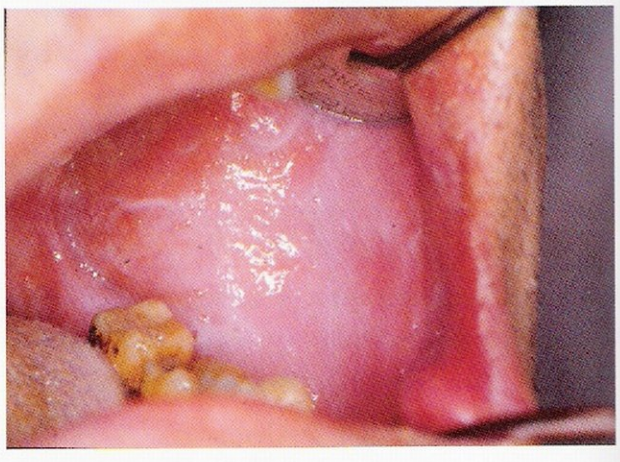


Figura 32. Leucoedem.

Figura 33. Granulații Fordyce.

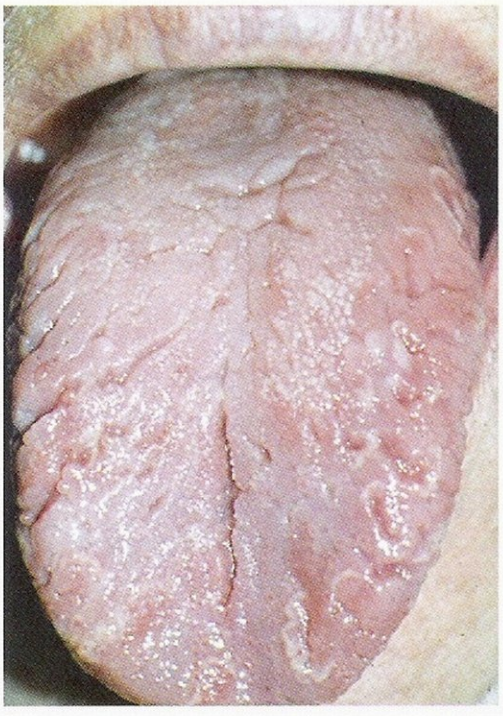


Figura 34. Limbă fisurată.

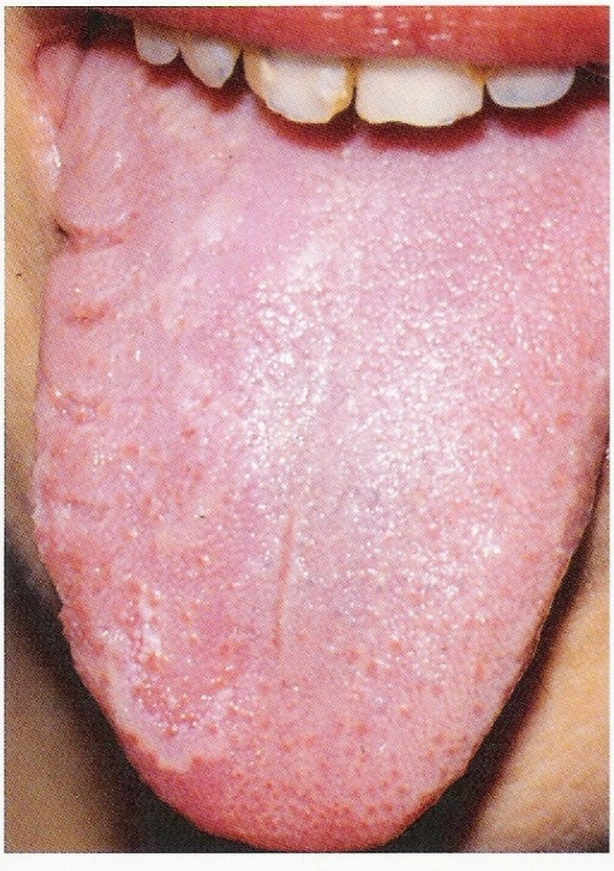


Figura 35. Limbă fisurată asociată cu glosită migratorie. Formă limitată.

Figura 36. Limbă festonată.

sau în grupuri, uneori foarte întinse (Fig. 33). Apar mai frecvent la nivelul mucoasei jugale sau la nivelul mucoasei labiale. Sunt asimptomatice, nu necesită tratament. Histopatologic, imaginea este tipică de glande sebacee, lipsite însă de folicul pilos. Se pare că este de cauză ereditară și uneori pacienții cu astfel de modificări pot dezvolta carcinoame colorectale (12).

Cheilita glandulară (adenomatoza labială)

Este o hipertrofie simplă a glandelor salivare mici, tradusă clinic prin un aspect multinodular al feței mucoase a buzelor. Acești noduli sunt formați de glandele salivare mici, mai numeroase și mai proeminente ca de obicei. Dau mucoasei un aspect boselat. Nu au semnificație patologică, nu necesită tratament.

Limba fisurată

Reprezintă cel mai probabil o variantă ereditară a mucoasei linguale, interesând circa 2-3% din populație (11). Se observă mai frecvent la adulți. Poate fi considerată ca o variantă de morfologie normală a limbii, fără semnificație patologică (Fig. 34). *Clinic* apare la nivelul feței dorsale și marginilor limbii, sub forma a numeroase șanțuri, mai mult sau mai puțin adânci. Uneori, poate să apară un șanț principal pe linia mediană și șanțuri secundare, cu dispoziție neregulată, în zonele laterate. Aceste șanțuri sunt epitelizate, fapt care se poate observa

atunci când mucoasa este etalată. Uneori, aceste șanțuri pot să apară numai pe zone restrânse ale marginilor limbii, simulând anumite afecțiuni de mucoasă (Fig. 35). Se poate asocia cu glosita migratorie, într-un procent de 20-40% din cazuri (2). Nu necesită tratament, nu dă naștere la complicații în timp.

O formă particulară de limbă fisurată poate apărea uneori la nivelul marginilor limbii, care prezintă un aspect franjurat, neuniform (*limbă festonată*) (Fig. 36). În cazul când creează tulburări funcționale pacienților, aceste neregularități de mucoasă pot fi corectate chirurgical.

Glosita migratorie (limba geografică) (Fig. 37)

Este o variantă anatomică benignă a mucoasei linguale, care poate interesa 1-3% din populație, indiferent de sex (5, 11). Etiopatogenia rămâne necunoscută, existând o tendință de apariție familială (13). *Clinic*, se prezintă sub forma unor zone de mucoasă subțiată, aparent atrofică, depapilată. Conturul este neregulat, mărginit de un lizereu alb-cenușiu, mai reliefat datorită hiperplaziei papilelor filiforme. Aceste zone depapilate se pot modifica, prezentând în timp (săptămâni, luni) un aspect variabil. În ansamblu, leziunea prezintă un aspect de hartă și uneori poate fi însoțită de descuamări epiteliale. Glosita migratorie se poate asocia cu limba fisurată, într-un procent de până la 50% (2, 14). Această anomalie poate apărea uneori foarte timpuriu, în primele săptămâni sau luni de viață, fiind una dintre variantele anatomice care se întâlnesc în copilărie (15). Acest aspect poate alarma uneori părinții, care vor solicita un consult medical, situație în care ea poate fi confundată cu candidoza mucoasei. Leziunea poate dispărea în timp, odată cu trecerea spre vârsta adultă, sau poate reapărea (15).

Uneori, glosita migratorie poate apărea pe zone foarte restrânse sau ca leziuni unice, cu aspect eritematos, atipic (Fig. 38). În aceste situații, o atenție particulară trebuie acordată anamnezei. Pacientul va relata că în trecut leziunea a prezentat și alte aspecte (15). Uneori, psoriazisul se poate manifesta la nivelul cavității bucale sub formă de glosită migratorie (16), fapt ce impune un diagnostic diferențial în acest sens. Histologic, se poate observa o atrofie epitelială cu descuamarea straturilor superficiale, edem al epiteliului cu prezența de neutrofile la acest nivel. Se mai poate observa hiperkeratoză și alungirea papilelor filiforme și, uneori, un infiltrat cu neutrofile și limfocite în corion (11).

Simptomatologie. În general este asimptomatică, dar uneori pacienții pot acuza o sensibilitate deosebită la alimentele acide sau condimentate. Episoadele simptomatice pot alterna cu cele asimptomatice. Afecțiunea nu necesită tratament, cu excepția momentelor de exacerbare, când se

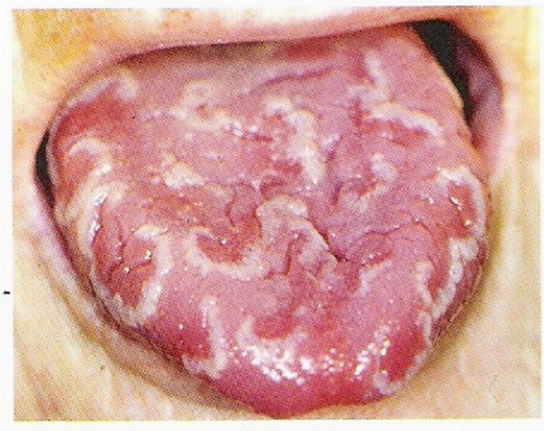


Figura 37. Limbă geografică.

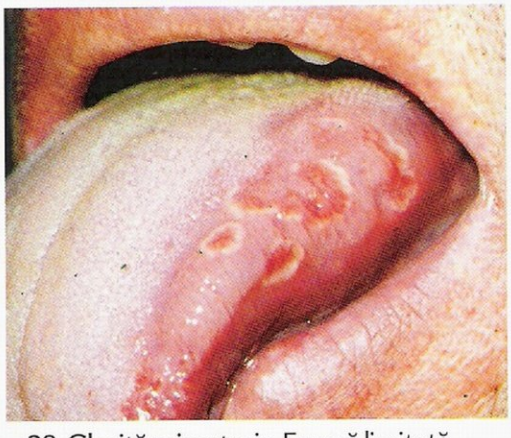


Figura 38. Glosită migratorie. Formă limitată.

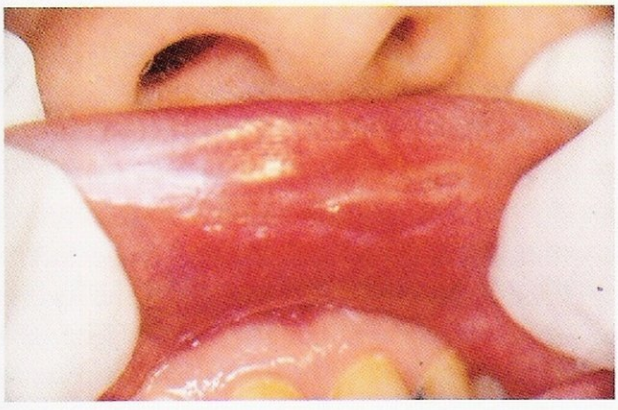


Figura 39. Stomatită migratorie. Interesare labială.

Figura 40. Stomatită migratorie. Interesare palatinală.

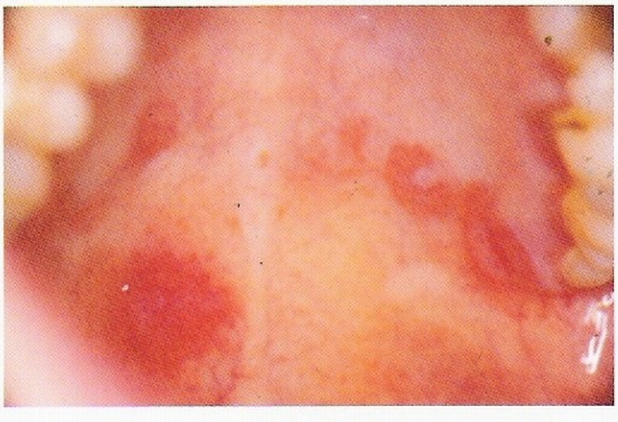


Figura 41. Stomatită migratorie. Interesare jugală.

Figura 42.Limbă saburală.

recomandă doar o medicație topică antiinflamatorie. Evoluția afecțiunii este complet benignă, nu prezintă complicații în timp, cu excepția unor episoade de sensibilitate trecătoare. Importanța cunoașterii sale rezidă în faptul că, datorită aspectului său spectaculos și neobișnuit, poate îngrijora pacienții sau poate crea confuzii de diagnostic în rândul medicilor.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu afecțiuni care prezintă leziuni asemănătoare: candidoză cronică, anemii, lichen plan (15).

Stomatita migratorie (Fig. 39, 40, 41)

În rare cazuri, leziuni asemănătoare glositei migratorii pot să apară și la nivelul altor zone din mucoasa bucală, cum ar fi buzele, mucoasa jugală sau palatul. Această stare se numește stomatită migratorie, iar leziunile pot fi ușor confundate cu candidoza cronică sau leucoplazia pătată.

Limba saburală

La persoanele sănătoase, mișcările limbii și fluxul salivar îndepărtează stratul subțire de keratină și celulele ce se descuamează permanent, resturile

alimentare și microorganismele. Această „autocurățire" se reduce în stările febrile, în stările de deshidratare. De asemenea, atunci când apar leziuni la nivelul mucoasei limbii, motilitatea sa este diminuată din cauza durerii. În toate aceste situații, limba capătă un aspect albicios, încărcat, datorită unor depozite ce se acumulează pe fața dorsală (Fig. 42). Această modificare poartă numele de limbă saburală. Limba saburală, de cele mai multe ori, este tranzitorie, aspectul său revenind la normal odată cu reluarea funcționalității sale.

Limba piloasă

Este caracterizată de o hiperplazie și o hiperkeratinizare a papilelor filiforme, pe arii mai restrânse sau generalizată, care dau limbii un aspect pilos. Zonele hiperplazice sunt de culoare variabilă, de la alb-gălbui la maroniu sau brun închis (Fig. 43-44).

Etiologie: este necunoscută. Între cauzele incriminate sunt: fumatul, lipsa de igienă, diverși factori iritativi locali, antibioterapia topică, ce poate duce la tulburarea echilibrului florei microbiene locale. Alungirea și hiperplazia papilelor filiforme poate crea un mediu favorabil dezvoltării germenilor anaerobi producători de pigment, care, împreună cu oxidarea keratinei în exces, dau un aspect brun închis al leziunii. Până în prezent nu a putut fi identificat un germen specific incriminat în apariția limbii piloase. De multe ori, apariția ei nu poate fi legată de o anumită cauză (17).

Simptomatologie. Limba piloasă este în general asimptomatică, rareori pacienții acuzând tulburări subiective. Ei se prezintă la medic de cele mai multe ori datorită aspectului inestetic al limbii.

Tratament. Vizează combaterea obiceiurilor producătoare (fumat, lipsă de igienă) sau întreruperea antibioterapiei topice. Deseori, însă, cauzele sale fiind necunoscute, tratamentul este doar simptomatic. Ca și tratamente se pot enumera: keratoliticele – acid salicilic 5-10% în aplicații locale sau tratamentul cu vitamină A acidă (5). De asemenea, se poate folosi cauterizarea în suprafață cu acid tricloracetic și chiuretajul suprafețelor interesate. Leziunea fiind foarte recidivantă, sunt necesare uneori 2-3 ședințe de tratament. Uneori, cu toate tratamentele efectuate, limba piloasă poate persista un număr de ani sau poate dispărea spontan (18).

Glosita mediană romboidală

Mult timp considerată o anomalie congenitală, în prezent este asimilată cu candidoza cronică hiperplazică (19). *Clinic*, se prezintă sub forma unei proeminențe unice, rotunde sau ovalare, de la 0,7 la 1,5 cm diametru, situate în treimea posterioară a fetei dorsale a limbii, înaintea V-ului lingual. Suprafața sa este depapilară, boselată sau netedă, de culoare roșie mai intens decât restul mucoasei lin-

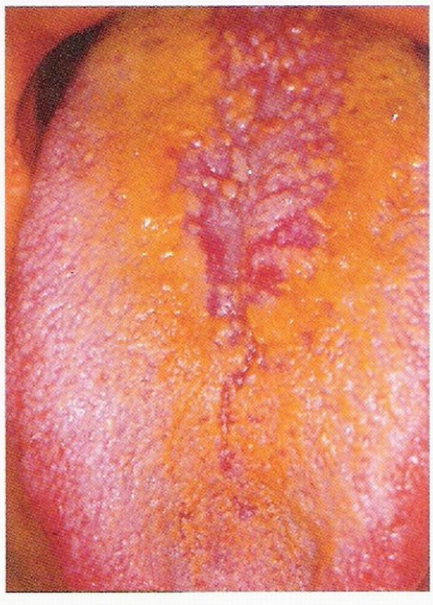


Figura 43. Limbă piloasă.

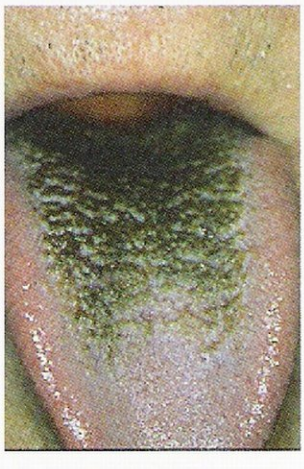


Figura 44. Limbă piloasă.

guale (Fig. 45). De cele mai multe ori este asimptomatică, rareori poate produce tulburări de deglutiție. Apare în general la fumători sau la persoanele cu o igienă bucală deficitară (19, 15).

Histopatologic, leziunea se prezintă ca o îngroșare epitelială, cu o atrofie a papilelor și cu un infiltrat de limfocite și neutrofile la nivelul epiteliului. Colorația PAS pune în evidență infiltratul straturilor superficiale cu hife de *C. albicans* (11).

Tratament. Datorită aspectului său proeminent, leziunea poate fi confundată cu o tumoră. Este necesară efectuarea unui examen micologic și apoi tratament antifungic topic. Leziunea poate recidiva.

Tiroida lingual

Atât limba, cât și glanda tiroidă se dezvoltă dintr-un precursor embrionar comun (tuberculul impar al lui Hiss), situat în faringele primitiv, pe peretele anterior. Există situații când resturi ale traseului urmat de glanda tiroidă persistă și în viața adultă. Glanda tiroidă migrează către inferior și anterior, pentru a se plasa în fața laringelui, așa cum este poziționată în viața adultă. Sediul de unde țesutul primitiv tiroidian pornește în această migrație se află la nivelul limbii și se numește *foramen caecum*. De la nivelul său pornește ductul *tireo-glos*, obstruat de regulă în viața adultă. Uneori, însă, el poate da naștere la formațiuni patologice, cum ar fi chiste sau traiecte fistuloase (20). Atunci când, însă, țesutul tiroidian primitiv nu coboară în mod normal, de-a lungul acestui traseu pot rămâne așa-numitele *„tiroide ectopice"* (21). Astfel, foarte rareori, mase de țesut tiroidian pot rămâne chiar la nivelul suprafeței limbii, în treimea posterioră, în zona lui foramen caecum. Formațiunile se numesc „tiroidă lingual". *Clinic*, se prezintă sub forma unei mase ovalare sau rotunde, de dimensiuni variabile (1-2 cm), situate anterior de V-ul lingual, pe fața dorsală a limbii (Fig. 46). Atunci când sunt de dimensiuni mari, pot produce tulburări funcționale în respirație și deglutiție. Pot fi confundate cu glosita mediană romboidală, care însă se situează ceva mai anterior.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut extrem de atent, prin metode complementare: scintigrafie cu technețiu 99 sau prin biopsie. Datorită vascularizației abundente, însă, biopsia poate fi însoțită de sângerare. De reținut faptul că, uneori, tiroida lingual poate să fie unicul țesut funcțional tiroidian, iar extirparea ei ar putea duce la tulburări endocrine serioase. Din acest motiv, orice formațiune cu o astfel de dispoziție trebuie foarte atent investigată înainte de luarea unei decizii terapeutice.

Figura 45. Glosită mediană romboidală.

Figura 46. Tiroida lingual. Masă pseudotumorală, consistență normală.

Mase limfoide linguale

Amigdala lingual, ca organ limfatic, este reprezentat prin mai multe mase de țesut, situate în submucoasă, în treimea posterioară a limbii. De cele mai multe ori ele nu sunt vizibile clinic. Uneori, însă, nu apar sub forma unor noduli sau mase cu aspect tumoral benign, situate la suprafața mucoasei, în zona papilelor circumvalate. În alte situații pot să apară, pe marginile laterale ale limbii, în zona plicii gloso-amigdaliene sau anterior de aceasta (Fig. 47). Uneori pot fi confundate cu alte tumori benigne; examenul histologic pune însă în evidență țesut limfoid normal.

Varicele sublinguale

Sunt dilatații venoase ce se observă pe fața ventrală a limbii, bilateral, în special la persoanele mai în vârstă (Fig. 48). Ele rezultă din dilatarea venulelor aferente ale venei sublinguale. Trebuie să fie ferite în timpul manevrelor stomatologice, întrucât prin lezare pot da naștere la sângerări importante.

Angiomatoza limbii

Sunt anomalii venoase congenitale, situate de această dată pe fața dorsală a limbii. Apar sub forma unor mici dilatații vasculare, proeminente, de formă rotundă sau ovalară, de culoare roșie-violacee (Fig. 49). Se pot asocia cu formațiuni an-

Figura 47. Masă limfoidă lingual cu localizare ectopică.

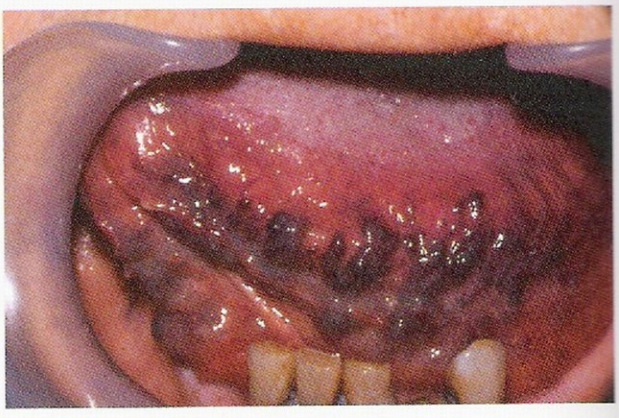


Figura 48. Varice sublinguale.

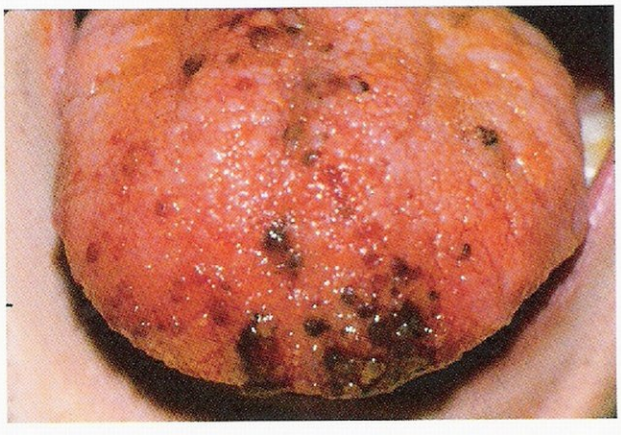


Figura 49. Angiomatoza limbii.

Figura 50. Pete vasculare.

giomatoase în profunzimea limbii. Uneori pot apărea în mici mase multiple, ce dau mucoasei linguale un aspect pătat și o suprafață neregulată. Atunci când sunt traumatizate în timpul masticației sau în mod accidental, pot da naștere la hemoragii.

Pete vasculare ale mucoasei (angioame capilare) (Fig. 50)

Sunt arii de culoare roșiatică sau roșie-violacee, asimptomatice, situate în diverse zone ale mucoasei. Pot fi confundate cu leziuni pigmentare sau cu pete melanice. *Diagnosticul diferențial* se face prin proba la vitropresiune; leziunile dispar în momentul când sunt presate cu o lamă de microscop.

Exostozele osoase

Sunt zone de hiperplazie osoasă, formate din os compact, ce apar la nivelul procesului alveolar, atât maxilar, cât și mandibular, în dreptul rădăcinilor dinților (Fig. 51). Originea lor este necunoscută; se pare că sunt o adaptare funcțională la solicitările mecanice masticatorii ce stimulează neoosteogeneza prin apoziție periostală. Uneori pot fi produse de cauze iritative locale. Nu produc tulburări funcționale și nu necesită tratament. După pierderea dinților, însă, pot da naștere unei creste edentate retentive în sens transversal, fapt care împiedică protezarea. În această situație este necesară corectarea lor chirurgicală (22).

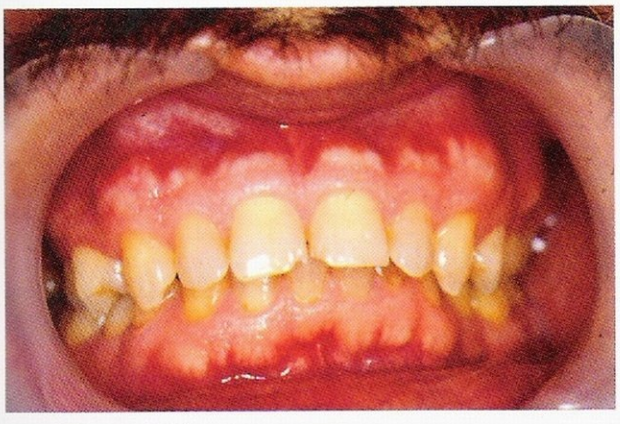


Figura 51. Exostoze osoase.

Figura 52. Torus palatin proeminent ulcerat.

Figura 53. Torus mandibular bilateral.

Figura 54. Pigmentatie melanică proces alveolar.

Torusul palatin și mandibular

Torusul palatin este o proeminență osoasă, situată pe linia mediană a palatului dur, ce se observă la cca 20% din populație (11). Este în general simetrică, iar uneori poate prezenta dimensiuni importante, situație în care poate fi iritată în timpul mișcărilor funcționale ale limbii (Fig. 52).

Tratamentul lor (chirurgical) este necesar doar în cazul protezărilor sau atunci când generează tulburări funcționale.

Torusul mandibular este, de regulă, bilateral, și apare sub forma a două mase osoase proeminente, pe fața internă a procesului alveolar, în dreptul premolarilor (Fig. 53). Ca și în cazul torusului palatin, corectarea lor chirurgicală este necesară în vederea protezării sau atunci când produc tulburări funcționale.

Pigmentația melanică (Fig. 1, 2, 54)

La anumite persoane cu pielea de culoare mai închisă sau la cei din rasa neagră, la nivelul mucoasei bucale se pot observa pete pigmentare melanice. Se datoresc prezenței melanocitelor într-un număr mai mare în porțiunile profunde ale epiteliului. Apar mai frecvent pe gingii, palat sau mucoasa jugală. Trebuie deosebite de pigmentațiile de origine endocrină (boala Addison) sau cu pigmentații de altă origine.

Perlele keratozice (Fig. 55)

Sunt mici aglomerări de keratină ce apar pe mucoasa procesului alveolar. Sunt dispuse sub formă de papule, fie pe un fond de mucoasă normală, fie pe un fond de mucoasă hiperkeratinizată.

Fisura labială (Fig. 56)

De regulă este situată pe linia mediană sau paramediană. Poate fi congenitală sau dobândită, favorizată de respirația bucală. Poate genera senzații de usturime, poate fi acoperită de cruste sero-hematice. Nu are tendință de vindecare spontană, iar tratamentul este chirurgical (5).

Buza dublă

Este o malformație a mucoasei buzei superioare, de regulă congenitală, ce dă naștere unui pliu de mucoasă orizontal, paralel cu linia roșului de buză. Este vizibil în timpul surâsului sau în timpul vorbirii. Tratamentul este chirurgical, formațiunea producând tulburări de fizionomie.

Figura 55. Perle keratozice.

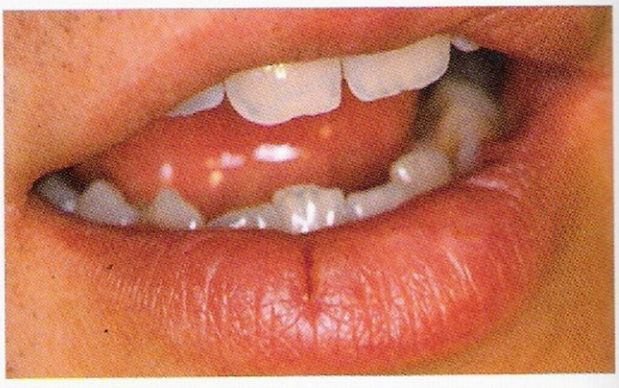


Figura 56. Fisura labială.

Bibliografie

1. Winkelmann, R.K. (chairman) – „The International League of Dermatologic Societies Committee on Nomenclature. Glossary of basic dermatologic lesions", Acta Derm Venerol (Stockh) Suppl 130, 1987.

2. McCarthy, Ph., Shklar, G. – „Disease of the Oral Mucosa", IInd ed., Lea&Febiger, Philadelphia, 1980.

3. Goldsmith, L.A., et. al. – „Adult and Pediatric Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Treament", Philadelphia, FA Davis, 1997.

4. Freedberg, I. M., et al. – „Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine", fifth ed., McGraw-Hill, New York, 1999, vol. 1.

5. Szpirglas, H., Ben Slama, L. – „Pathologie de la muqueuse buccale", Encyclopedie Medico-Chirurgicale, Editions scientifique et médicales Elsevier, Paris, 1999.

6. Scully, C. – „Handbook of Oral Disease", Martin Dunitz, London, 1999.

7. Saurat, J.-H., Grosshans, E., Laugier, P., Lachapelle, J.-M. – „Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles", 3e édition, Masson, Paris, 1999.

8. Ackermann, A. B., et al. – „Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases: An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis", 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.

9. Elder, D. E., et al. – „Lever's Histopathology of the Skin", 8th ed., Philadelphia, Lippincott, 1997.

10. Le Charpentier, Y., Auriol, M. – „Histopathologie bucco-dentaire et maxillo-faciale", Masson, Paris, 1998.

11. Ficarra, G. – „Manuale di Patologia e Medicina Orale", terza editione, Mc Graw-Hill, Milano, 2006.

12. De Felice C., et al. – „Fordyce granules and hereditary non-polyposis colorectal cancer sindrome", Gut 2005;54:1279-1282.

13. Pass, B., Brown, R. S., Childers, E. R. – „Geographic tongue: literature review and case reports", Dent Today, 2005;54:56-57.

14. Jainkittivong, A., Langlais, R. P. – „Geographic tongue: clinical characteristics of 188 cases", J Contem Dent Pract 2005;1:123-125.

15. Tovaru, S., Nițu, Carmen, și Hortopan, Romanița – „Variantele normalului, o capcană diagnostică", referat Societatea Română de Stomatologie, 22 nov. 2000.

16. Canaan, T. J., Meechan, S. C. – „Variations of structure and appearance of the oral mucosa", Dent Clin North Am, 2005;49:1-14.

17. Sarti, G. M., et al. – „Black hairy tongue", Am Fam Physician, 1990;11:450-452.

18.Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., Bouquot, J. E. – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002.

19. Rogers III, R. S., Bruce, A. J. – „The tongue in clinical diagnosis", J EADV, 2004;18:254-259.

20. Josephson, G. D, Spencer, W. R., Josephson, J. S. – „Thyroglossal duct cyst: the New York Eye and Ear Infirmary experience and a literature review", Ear Nose Throat, 1998;77:64-51.

21. Greiwald, J. H., Leichtman, L. G., Simko, E. J. – „Hereditary thyroglossal duct cyst", Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1996;122:1094-1096.

22. Laskaris, G. – „Color Atlas of Oral Diseases", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994.

Leziuni cu potențial de malignizare și precancerul mucoasei bucale

Cea mai mare parte a malignităților cavității bucale sunt carcinoame epidermoide (1). Dintre acestea, majoritatea apar pe o mucoasă aparent normală, în timp ce 10-17% apar pe leziuni preexistente, denumite generic leziuni premaligne (2).

Aceste leziuni, care pot preceda cu luni sau ani apariția carcinomului, se prezintă fie sub forma unor placarde sau zone albicioase keratozice, numite leucoplazii, fie sub forma unor zone roșii atrofice sau granulare. Uneori, ele pot prezenta un aspect combinat, eritroleucoplazic. Aceste leziuni nu au o etiologie precisă. În același timp, însă, carcinomul de mucoasă poate apărea și pe suprafața altor leziuni, cu o etiologie bine precizată, ca lichenul plan, candidoza bucală cronică sau fibroza submucoasă. Studii de urmărire clinică au arătat însă că unele din aceste leziuni degenerează foarte rar sau pot chiar să dispară spontan (3). Astfel, termenul „premalign" a trebuit reevaluat, câteva reuniuni internaționale de consens stabilind o nouă terminologie (3, 4, 5).

I. Definiție și terminologie (5)

Leziune precanceroasă – *„Este un țesut modificat morfologic, în care cancerul este mai posibil să apară decât în țesutul simetric, aparent normal"* – ex. leucoplazia. Recent, OMS (2005) a modificat termenul de „precancer" cu „precursori" ai carcinomului oral (6).

Stare precanceroasă – A fost definită ca *„o stare patologică generalizată, asociată cu un risc crescut de malignizare"* – ex. lichenul plan, cheilita actinică, sindromul Plummer-Vinson, fibroza submucoasă.

Se conturează astfel două grupe de afecțiuni cu risc crescut de transformare malignă, diferența dintre ele fiind etiologia, frecvența și rata de malignizare.

Deși nu toate leziunile grupate mai sus pot fi socotite practic ca „premaligne", totuși termenul s-a încetățenit ca atare și este folosit pe scară largă (7). Cu toate acestea, o serie de specialiști (1, 7, 8, 9) au ridicat obiecțiuni față de această terminologie, arătând că este mai nuanțat și mai realist să se facă o diferență între termenii de „premalign" și „cu potențial de malignizare".

Termenul „premalign" presupune, din punct de vedere biologic, o schimbare tisulară ireversibilă, cu evoluție obligatorie către cancer, schimbare care nu apare la toate leziunile în cauză. Astfel, Ben-Slama 2001 (1) sublinia faptul că, pentru a cataloga o leziune ca premalignă, trebuie să existe o serie de argumente care să ateste o alterare ireversibilă a unor astfel de leziuni:

- frecvența lor, în grupe de populație cu „risc oncologic"
- o urmărire clinică suficient de îndelungată
- o evoluție clinică de la benign la malign a

unei leziuni

- o localizare anatomică identică a leziunii benigne, devenită ulterior malignă
- o dovadă histologică a unei astfel de transformări
- factori etiologici legați de apariția acestor leziuni.

Am considerat toate aceste argumente pe deplin corecte și în consecință vom adopta în prezentul capitol o terminologie diferită, pentru a simplifica încadrarea și descrierea unor astfel de leziuni.

Leziune premalignă – Este o alterare tisulară care evoluează obligatoriu către cancer – ex. eritroplazia (maladia Bowen), leucoplazia verucoasă proliferativă (denumită în trecut Papilomatoză orală florida).

Leziune cu potențial de malignizare – Sunt leziuni care, deși nu evoluează în mod obligatoriu către cancer, prezintă totuși un risc degenerativ crescut, apreciat variabil de la o leziune la alta. În această categorie se încadrează leucoplazia.

Stări premaligne – Definite ca mai sus (5).

Pentru o mai bună înțelegere a acestor noțiuni sunt necesare câteva prezentări de ordin histologic și clinic.

Displaziile epiteliale și carcinomul "in situ"

Atunci când apariția carcinomului este precedată de vreo leziune epitelială, această leziune poate prezenta anumite modificări celulare sugestive pentru o eventuală transformare malignă.

- Modificările celulare individuale se numesc *atipii*. Suma atipiilor dintr-o leziune poartă numele de *displazie*. Displazia este, de fapt, o tulburare de creștere și maturare a epiteliului ca urmare a alterării metabolismului unor grupuri de celule pe arii mai mult sau mai puțin întinse. *Gradul de displazie* a unei leziuni reflectă gradul de modificare a țesutului în trecerea sa spre o eventuală premalignitate (11, 13, 14, 15).

Schimbările care pot fi incluse în rândul atipiilor epiteliale sunt (10):

- *nuclei măriți de volum* - modificarea raportului nucleo-citoplasmatic;
- *hipercromatism nuclear* (creșterea tinctorialității nucleului prin fixarea mai accentuată a colorantului);
- *modificarea formei nucleului*;
- *pleomorfism nuclear* (variații de formă, mărime și tinctorialitate);
- *numărcrescut de mitoze*;
- *mitoze anormale, atipice*;
- *prezența mitozelor* în straturile superioare ale epiteliului;
- *prezența mai multor rânduri de celule cu aspect bazaloid* (asemănător cu celulele bazale);
- *stratificare epitelială neregulată*;
- *pleomorfism celular* (celule cu forme anormale, mărimi variabile, "bizarerii celulare")
- *keratinizări de celule* sau grupuri de celule izolate în stratul spinos (diskeratoza), cu formare de perle epiteliale.
- *reducerea coeziunii celulare* (spongioza);
- *adâncirea crestelor interpapilare*.

Multe din aceste schimbări morfologice se datorează aneuploidiei și heterogenicității kariotipului ce derivă din aceasta. De exemplu: creșterea mărimii și hipercromatismul nuclear pot fi rezultatul creșterii numărului de cromozomi, în timp ce plemorfismul și tulburările de maturare celulară se datorează selectării și multiplicării exagerate a unor clone celulare care au suferit mutații, prezentând o creștere și o maturare alterate.

Bineînțeles că nu toate atipiile menționate mai sus sunt obligatoriu vizibile la aceeași leziune. De menționat, de asemenea, că unele atipii celulare, în general de grade minore, sunt deseori prezente în afecțiunile inflamatorii. De asemenea, lichenul plan sau candidozele cronice pot prezenta unele displazii epiteliale.

Relația existentă între diferitele grade de dis-

plazie epitelială și o eventuală malignizare a leziunii nu este pe deplin concordantă (nu evoluează în paralel) (10). În consecință, nu a fost posibil să se elaboreze vreo schemă de gradare a displaziilor care să ofere un rezultat cu caracter prognostic concret. Se consideră totuși că leziunile cu grad mic de displazie nu prezintă un risc major de malignizare, cu excepția celor situate în așa-zisele *zone de maxim risc ale cavității bucale* (OMS 1978) (3):

- *planșeul bucal și fața ventrală a limbii*
- *palatul moale*
- *pilierul anterior amigdalian și plica gloso epiglotică* (deci zona istmului faringian).

Cercetările epidemiologice numeroase au dovedit că leziunile situate la aceste niveluri, chiar dacă prezintă numai grade ușoare sau medii de dis-

Figura 1. Displazie ușoară. Se observă hiperparakeratoză și atipii în treimea inferioară a epiteliului. Ob.10x.

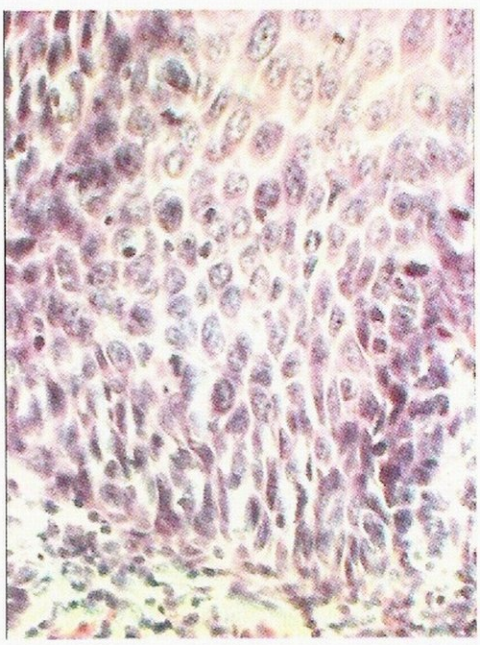


Figura 2. Displazie medie. Atipii prezente în cele două treimi inferioare ale epiteliului. Ob.40x

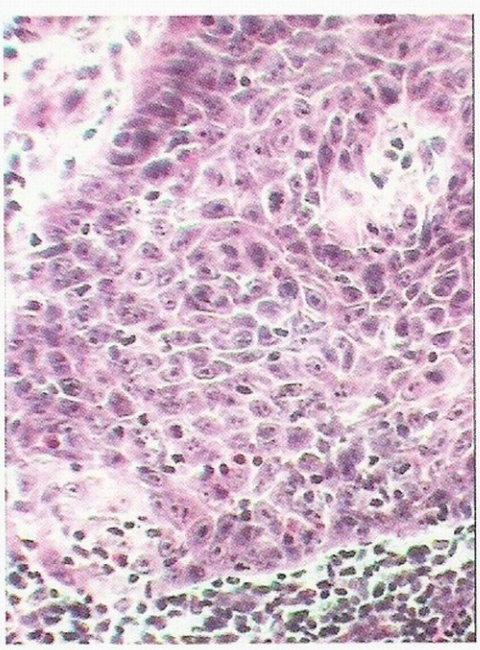


Figura 3. Displazie severă. Perturbarea arhitectonicii în toată înălțimea epiteliului. Ob. 20x.

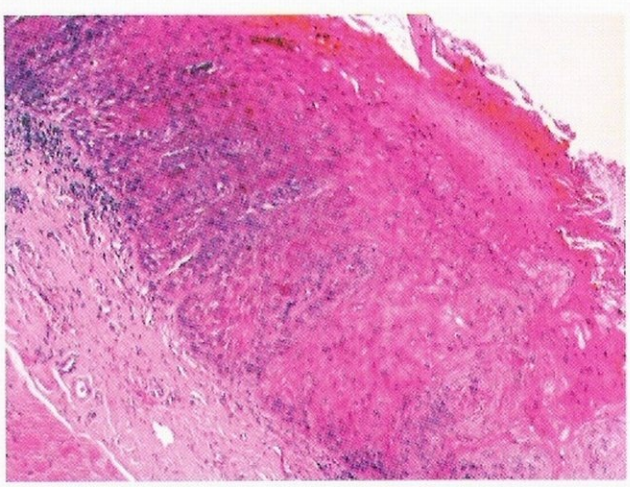


Figura Carcinom in situ. Se observă un pleomorfism celular accentuat; toată arhitectonica tisulară este compromisă. Ob.4x.

plazie, prezintă o rată mai crescută de malignizare decât cele similare în alte zone ale cavității bucale. O explicație a acestor observații poate fi și faptul că mucoasa acestor zone este mai subțire, mai sensibilă, nu prezintă o keratinizare "fiziologică", prezintă o rețea papilară șterasă și un grad mai redus de infiltrat imunitar fiziologic.

Clasificare

Dintre multiplele încercări de clasificare a displaziilor s-a impus prin simplitatea ei clasificarea propusă de BANOCZY și CSIBA 1976 (16), care clasifică displaziile în:

- ușoare: 1-2 atipiii (Fig. 1)
- medii: 2-4 atipiii (Fig. 2 a și b)
- severe: peste 4 atipii observate (Fig. 3).

O clasificare interesantă, propusă de Boone și colaboratorii, 1991 (1, 12), are la bază extinderea zonelor atipice pe înălțimea epiteliului. Plecând de la ideea că displazia epitelială pleacă de la o clonă celulară ce pornește din stratul bazal, extinzându-se apoi spre lateral și spre exterior, autorii propun împărțirea leziunilor displazice în trei grade:

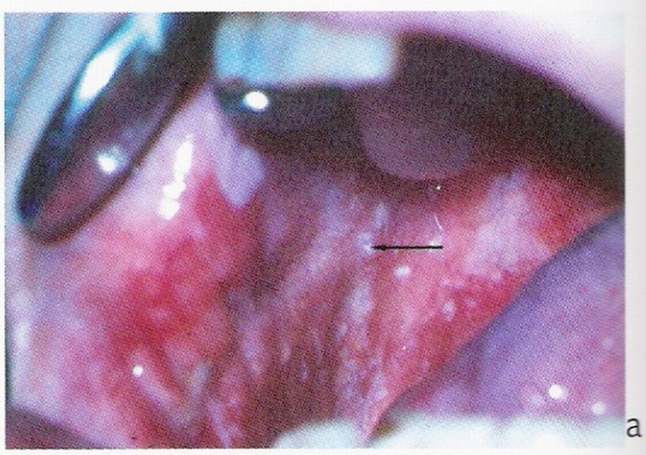
- *Gradul 1* sau displazie ușoară: celule atipice, prezente predominant în treimea bazală a epiteliului.
- *Gradul 2* sau displazie medie: celule atipice, prezente în cele două treimi profunde ale epiteliului (strat bazal și spinos).
- *Gradul 3* sau displazie severă: alterări ce cuprind toată înălțimea epiteliului.

Displaziile ușoare impun o abordare foarte atentă și o supraveghere a leziunilor, iar cele severe indică un risc aproape sigur de malignizare.

Displaziile severe sunt greu de delimitat de leziunea numită *„carcinom in situ"* sau carcinom intraepitelial. Aceasta este o leziune cu grad înalt de displazie, în care întreaga arhitectonică epitelială este compromisă. Leziunea este foarte asemănătore cu un carcinom la care *membrana bazală este intactă.* Practic, ea este stadiul pre-invaziv al unui carcinom deja constituit (TIS – T „in situ") (Fig. 4).

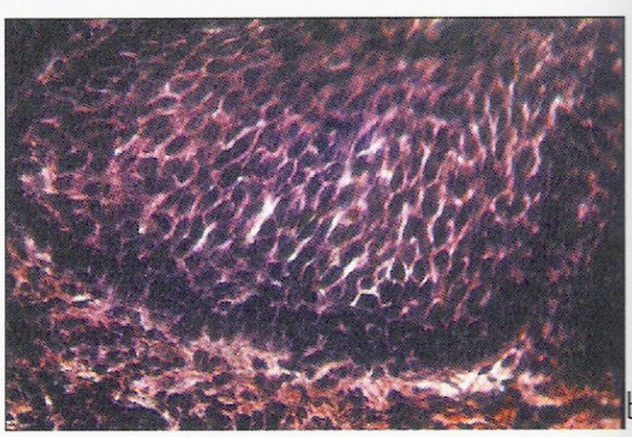
Problemele enumerate mai sus nu sunt decât niște fapte de observație generală, întrucât corelația dintre aspectul histologic și evoluția clinică a unei leziuni nu este întotdeauna concordantă. Cu toate acestea, la stadiul actual al cunoștințelor noastre se consideră că gradul de displazie și sediul leziunii pot avea o valoare prognostică asupra eventualei ei transformări maligne.

Prin evoluția tehnicilor de imuno-histochimie și a markerilor tumorali, se poate considera că o corelare a parametrilor de mai sus cu valoarea unor markeri fiabili a ameliorat semnificativ acest prognostic (7, 10, 18).



a

Figura 5a. Eritroplazie formă granulară. Se pot observa leziuni întinse cu zone granulare și atrofice.



b

Figura 5b. Imagine histologică a leziunii din Figura 5A. Carcinom in situ. Col HE, Ob.20x.

Leziuni premaligne

Eritroplaie Quierat (maladia Bowen)

Este considerată o leziune rară, cert premalignă. Denumirea ei este folosită prin analogie cu leucoplazia pentru a defini o leziune de mucoasă de culoare roșie vie, catifelată, care nu poate fi încadrată în nici o altă afecțiune bine definită a mucoasei (5). Incidența ei este apreciată între 0,09-0,1 pe statisticile spitalicești (19).

Etiologie – este necunoscută; posibilii factorii cauzali ai neoplasmelor sunt răspunzatori și de apariția ei. Apare mai frecvent la marii fumători și băutori, în special în decada 50-70 de ani. Sexul masculin este mai interesat în 3/4 din cazuri. Cu toate acestea, poate să apară și la femei, în afara grupelor de risc oncologic. Mashberg 1977 (20) o consideră ca cea mai frecventă forma de debut asimptomatică de carcinom de mucoasă, în special în zonele de maxim risc ale cavității bucale. Ea apare înaintea ulcerației, indurării și durerii la nivelul leziunii.

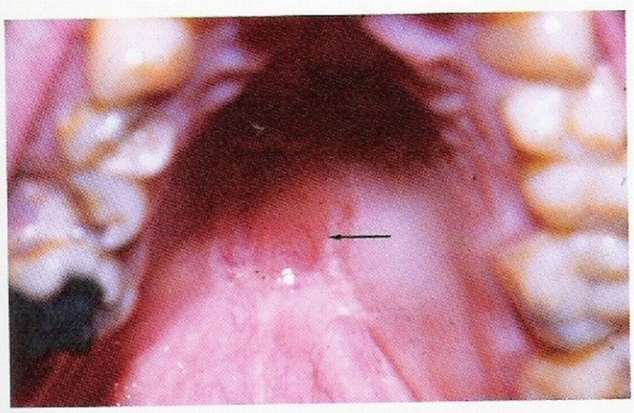


Figura 6. Eritroplazie forma atrofică.

a

Figura 7a. Eritroleucoplazie de văl palatin.

Aspect clinic – Atunci când apare ca atare, eritroplazia îmbracă două forme clinice (19, 21, 22):

- *Forma granulară* – apare ca zone roșii-vii, catifelate, cu suprafața neregulată, granulară, cu contur neregulat, dar bine delimitat față de mucoasa vecină. Pe suprafața sa pot apărea mici insule keratozice diseminate (Fig. 5 a și b).
- *Forma atrofică* – se prezintă ca o suprafață de mucoasă atrofică, de culoare roșie-intensă, denivelată față de planul epiteliului vecin (Fig. 6). Marginile sale, deși neregulate, sunt totuși bine definite, înconjurând zone de mucoasă normală (insule de mucoasă). Suprafața sa este netedă; uneori, zonele de atrofie pot fi asociate cu zone granulare, dând leziunii un aspect mixt atrofico-granular. Leziunile sunt în general suple.

Eritroplazia mai poate apărea și în asociere cu leucoplazia, generând forma clinică de "leucoplazie pătată" (sau eritro-leucoplazie) (Fig. 7 a și b).

Aspect histologic (21, 23) – 90% din leziuni prezintă aspect de carcinom "in situ" sau carcinom microinvaziv (8) (Fig. 7b), iar 10% din leziuni prezintă displazii de grad mediu sau moderat. Arhitectonica epitelială este compromisă din cauza gradului înalt de displazie care interesează toate straturile. Corionul prezintă un infiltrat inflamator dens și o accentuare a vascularizației. Atunci când

b

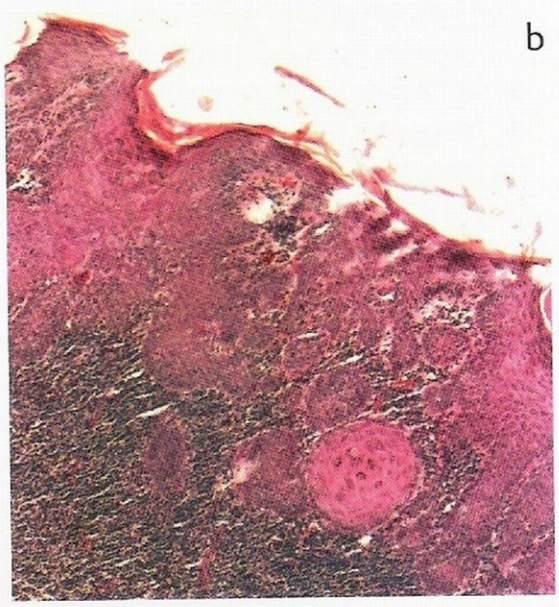


Figura 7b. Imagine histologică a leziunii din Figura 7A. Carcinom microinvaziv. Ob. 10x.

Figura 8. Leucoplazie verucoasă proliferativă a palatului dur.

histologic leziunea este un carcinom "in situ", membrana bazală este intactă (Fig. 4 și 5b).

Diagnosticul diferențial – Aspectul clinic al eritroplaziei este uneori destul de asemănător cu candidoza cronică sau cu stomatitele infecțioase de diverse naturi în faza lor acută. Lichenul plan acut, forma atrofico-erozivă, poate îmbraca de asemenea o formă clinică asemănătoare. Eritroplazia trebuie diferențiată de reacțiile alergice de contact și de forma maculară a sarcomului Kaposi (22).

Un element de orientare a diagnosticului este faptul că eritroplazia apare mai frecvent în zonele de "maxim risc" ale mucoasei bucale, iar pacientul prezintă expuneri la factori de risc (fumat, alcool etc.). Examenul clinic trebuie făcut cu maximă atenție, pentru a nu scăpa o a doua posibilă leziune, dată fiind tendința de apariție multicentrică a carcinomului de mucoasă. Diagnosticul definitiv se face printr-un examen anatomo-patologic.

- ***Tratamentul*** leziunilor este același cu al unui carcinom cu evoluție în suprafață. Se indică extirparea chirurgicală în limite de siguranță, asociată cu radio- sau chimioterapie, electrocoagularea, chirurgia cu laser. Tratamentul este dificil și foarte deseori nesatisfăcător, datorită localizării și întinderii leziunii, precum și tendinței de recidivă.

Leucoplazia vericoasă proliferativă (proliferative verrucous leucoplakia)

Descrisă de Hansen în 1985 (24) ca o formă particulară de leucoplazie deosebit de agresivă, leziunea este caracterizată printr-o evoluție extensivă și recidivantă, cu o rată mare de malignizare; inițial evoluează către un carcinom verucos, iar apoi spre un carcinom invaziv (8, 17, 25). În prezent, ea este asimilată cu *Papilomatoza Orală Floridă*, așa cum a fost descrisă în trecut. Este considerată o displazie precanceroasă, cvaziobligatorie.

Etiologie – este necunoscută. Nu poate fi legată de tutun, infecția cu C. Albicans sau de alte cauze locale. A fost legată de prezența HPV tip 16 și 18 (10, 26, 27); alte studii, însă, au infirmat această corelație (28, 29).

Incidența a fost apreciată la 3-9% din totalul cancerelor mucoasei bucale (1). Este mai frecventă la femei de vârstă medie și înaintată.

Aspectul clinic nu este, de cele mai multe ori, concordant cu cel histologic (8, 25, 30). Leziunea debutează sub forma unei leucoplazii plane (Fig. 8), care treptat capătă aspect de placard verucos, proliferativ, de culoare albă-cenușie sau rozată. În alte situații, leziunea este multicentrică, sub formă de placarde multiple, cu aspect exofitic, verucos, ce pot conflua (Fig. 9 a și b). Suprafața sa prezintă grade diferite de keratinizare, iar leziunea este de consistență suplă. Are o tendință de extindere lentă în suprafață sau sub o formă multicentrică. *Clinic*, este asemănătoare cu carcinomul verucos, spre care evoluează treptat. Uneori, leucoplazia verucoasă proliferativă poate evolua pe leziuni preexistente de lichen plan.

Localizarea, de predilecție, este mucoasa jugală, gingiile, palatul dur și limba.

Aspect histopatologic (8, 17, 25): Tabloul este variabil de la o zonă la alta a leziunii. Se poate observa hiperkeratoză, acantoză și deformare papilomatoasă atât către suprafață, cât și spre profunzime (papilomatoză inversă), cu creste interpapilare foarte adânci, dilatate, generând aspectul de hiperplazie pseudoepiteliomatoasă. Se pot observa grade diferite de displazie, în funcție de zona examinată. Membrana bazală poate fi intactă sau nu, iar corionul poate prezenta un infil-

Figura 9a. Leucoplazie proliferativă verucoasă. Multiple mase cu aspect exofitic formând un placard pseudotumoral la nivelul palatului.

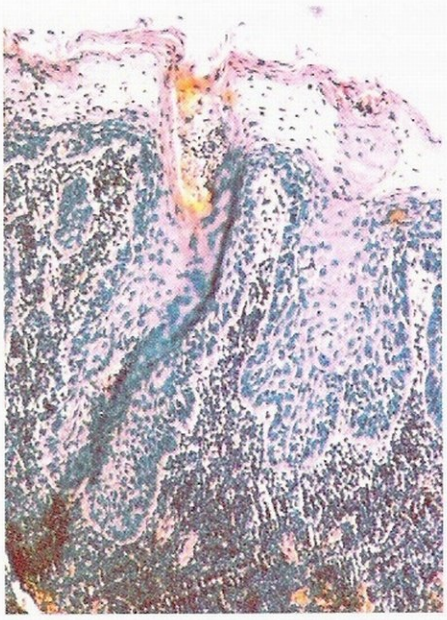


Figura 9b. Imagine histologică a leziunii din Figura 9a. Tendință de proliferare în profunzime cu deformare pseudoepiteliomatoasă a joncțiunii epitelio-conjunctive. Displazie medie, membrana bazală este intactă. Ob 10x.

trat dens, limfocitar (Fig. 9b).

Se descriu patru stadii de evoluție histologică (8, 25):

- Leucoplazie simplă, omogenă clinic
- Leucoplazie-hiperplazie verucoasă
- Carcinom verucos
- Carcinom spinocelular, de regulă bine diferențiat.

Aceste stadii evolutive apar deseori intricate în cadrul aceleiași leziuni. Din cauza acestei structuri histologice neomogene, precum și din cauza întinderii sale, evaluarea anatomo-patologică este dificilă, deseori fiind necesare biopsii multiple. Se consideră că, în aproximativ 20% din cazuri, există deja focare carcinomatoase intralezionale (25).

Evoluția leziunii este către carcinom în procente de 63-87% sau chiar mai mult, în funcție de durata urmăririi (25, 28, 31, 32). Uneori, după ani de stagnare aparentă, leziunea suferă o malignizare explozivă.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele elemente: vârsta înaintată și sexul feminin, absența factorilor etiologici oncogeni, localizarea mai mult în afara zonelor de mare risc și aspectul verucos, multicentric, al leziunii.

Tratamentul: este, de regulă, chirurgical clasic sau cu laser CO_2, în funcție de întinderea și sediul leziunii (33, 34, 35, 36). Au mai fost propuse chimioterapie cu Metothrexat, asociată sau nu cu retinoizi și radioterapie asociată cu interferon. Recidivele post-terapeutice sunt frecvente (30-50%), iar dispensarizarea pacienților este obligatorie (22).

Leziuni cu potențial de malignizare

Leucoplazia bucală

Definiție, terminologie, clasificare

Faptul că leucoplazia poate precede uneori apariția cancerului de mucoasă sau poate suferi malignizări a făcut specialiștii să o considere ca o stare precanceroasă sau să o lege etiologic de acesta; în plus, procentele de malignizare publicate de statisticile anilor 1940-1960 erau foarte mari, deoarece în categoria "leucoplazii" erau incluse și alte afecțiuni ale mucoasei cu manifestări similare (de ex. sifilisul terțiar). Aceste afecțiuni furnizau la rândul lor un procent de transformare malignă. Treptat, printr-o mai bună cunoaștere a acestor afecțiuni, termenul inițial de leucoplazie s-a restrâns considerabil, devenind, dintr-o entitate patologică de sine stătătoare, un simptom sau o formă lezională în cadrul diferitelor boli. Astfel, într-un material metodologic publicat de O.M.S. în 1978, leucoplazia este definită

Figura 10a și b. Nev alb spongios cu aspect de leucoplazie omogenă jugal bilateral.

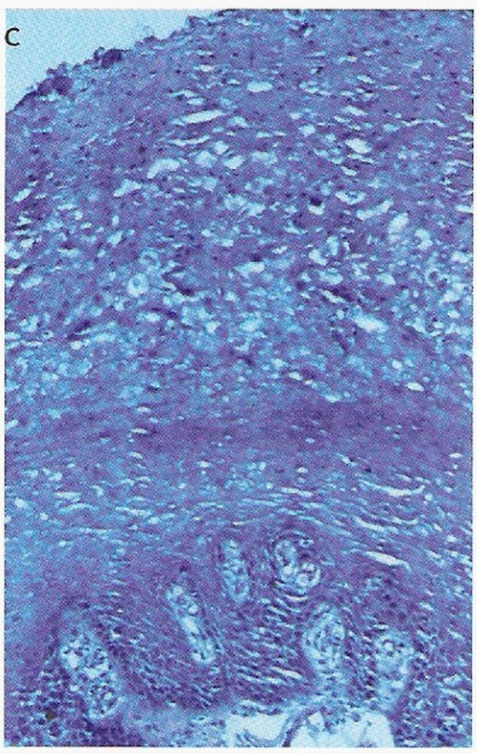


Figura 10c. Aspect histologic. Epiteliu îngroșat în contextul căruia numeroase celule prezinta vacuolizări perinucleare la care se asociază spongioza. Col Albastru de metilen Ob10x.

astfel: ***„O pată sau placă albă, nu mai mică de 5 mm diametru, care nu poate fi înlăturată prin ștergere și care nu poate fi clasificată în nici o altă boală diagnosticabilă"*** (3)**.**

Ulterior, două conferințe de consens, 1983 (4) și 1995 (5), au revizuit această definiție după cum urmează: ***„Leucoplazia orală este o leziune predominant albă a mucoasei, care nu poate fi încadrată în nici un alt tip bine definit de leziuni; unele leziuni se vor maligniza"*** (5).

În funcție de examenul clinic și examenele paraclinice, diagnosticul de leucoplazie presupune o etapă provizorie și una definitivă (5).

Diagnosticul provizoriu se face în urma examenului clinic, leziunea neputând fi încadrată clar în nici o altă afecțiune a mucoasei cu aspect similar.

Diagnosticul definitiv se face după ce au fost eliminați toți factorii presupuși cauzali; dacă leziunea persistă, este recomandat examenul histopatologic.

În prezent, termenul de "leucoplazie" trebuie folosit numai în sens clinic, definind o îngroșare a mucoasei printr-un proces de hiperkeratoză (37). În sens patologic, el trebuie folosit numai în cazul keratozelor tabacice sau a celor idiopatice. În acest fel, din categoria leucoplaziilor au fost excluse de la început toate afecțiunile ce prezintă clinic leziuni keratozice și toate keratozele produse de factori bine cunoscuți. Astfel, această departajare foarte necesară face ca leucoplaziile în adevăratul sens al cuvântului să fie separate de alte leziuni keratozice ale mucoasei bucale, de cele mai multe ori benigne sau constituind manifestări ale altor boli de mucoasă (Axéll și colab. 1984) (4) (vezi nota de subsol: Keratozele mucoasei bucale[1]).

Incidența

Frecvența leucoplaziei este relativ dificil de apreciat în rândul populației. Ea depinde semnificativ de metodologia de studiu folosită, de aria geografică studiată, de obiceiurile populației studiate, de sex și grupele de vârstă etc. Schepman și

colab. (39), pe un lot de populație europeană, găsesc o incidență de 0,6% în urma unui diagnostic preliminar, procent care scade la 0,2% în urma diagnosticului definitiv și a examenului histopatologic.

În Suedia, pe un lot de peste 20.000 de persoane examinate (40), s-a observat o prevalență de 0,7-24,8%. Cifra de 0,7% este valabilă dacă se aveau în vedere numai leziunile așa cum au fost definite mai sus, iar cifra de 24,8% era valabilă dacă se includeau toate keratozele iritative, tabacice, candidozice etc. Pentru India (41), cifrele indicau o incidență de 0,4-4,9%.

Vârsta: leziunea apare mai frecvent la peste 40 de ani, iar sexul masculin este ceva mai interesat în zonele Europei și Statelor Unite. În prezent, se observă o tendință de scădere a vârstei pacienților cu leucoplazie. De asemenea, se observă o tendință de creștere a incidenței la femei (42).

Etiologie

În afara leucoplaziei idiopatice, există câțiva factori incriminanți în apariția ei:

- *Fumatul* este cauza cea mai frecventă a leucoplaziilor. Atât cantitatea de tutun consumată zilnic, cât și numărul de ani de fumat au o egală importanță în apariția leziunilor. Asocierea fumatului cu *consumul cronic de alcool* crește semnificativ acțiunea primului factor (43, 44). Deși fumatul este principalul factor etiologic, există anumite forme de leziuni tabacice care nu sunt incluse în grupa leucoplaziilor. De exemplu, *stomatita nicotinică* (Fig. 14) este keratoza difuză, situată la nivelul palatului dur, cu evoluție benignă, uneori reversibilă, ce nu constituie o leziune cu potențial de malignizare (1, 12). Această leziune, întâlnită relativ rar în Europa, este mai frecventă în India, unde se practică obiceiul de „fumat invers", adică cu partea aprinsă a țigării în gură. *Mestecatul de tutun*, singur sau asociat cu nuca de betel, obicei întâlnit frecvent în India sau Sud-Estul Asiei, este un alt factor etiologic bine cunoscut (45, 46, 47, 48).
- *Iritațiile mecanice cronice* (dinți ascuțiți, malpoziționați, resturi radiculare, proteze incorecte etc.) pot produce ele însele keratoze traumatice, reacționale. Ele pot constitui însă un foarte periculos *factor carcinogenetic* în asociere cu alți promotori ai transformării maligne (Fig. 15).

Rolul Candidei Albicans (17, 10) în etiologia afecțiunii este insuficient precizat. Este dificil de spus dacă microorganismul favorizează apariția leucoplaziei sau aceasta este colonizată secundar cu Candida. În asociere cu fumatul și/sau uneori cu un deficit de fier, au oricum un rol sinergic în maligni-

[1] **Keratozele mucoasei bucale**

Aceste leziuni pot fi încadrate astfel (2, 38):

Definiție și terminologie

Sunt leziuni de etiologii diferite, vor fi numite conform etiologiei: keratoze lichenoide, keratoze traumatice, keratoze tabacice etc.

Aspect clinic: leziunile keratozice pot îmbrăca diferite aspecte clinice, care le vor defini uneori și apartenența. Astfel, se pot observa: papule, rețele, plăci, leziuni verucoase, leziuni nodulare (keratoză punctată), keratoză difuză.

Leziunile pot fi asociate cu eritem, zone atrofice, ulcerații. Mai pot fi: difuze/localizate, specifice/nespecifice, unice/ multiple. Pot fi mai groase sau mai subțiri, mai transparente.

Clasificare etiologică

- Fiziologice (variante ale normalului): linia albă jugală, perle keratozice, glosita migratorie, leoucoedem (v. cap. III);
- Genetice: nev alb spongios (Fig. 10 a, b și c), maladia Darier, diskeratoza benignă intraepitelială;
- Reacționale (produse de cauze locale): traumatisme cronice (Fig. 11) și parafuncții (Fig. 12), galvanism bucal, keratoze ocupaționale (suflătorii în sticlă), keratozele actinice (cheilita actinică);
- Simptomatice (în cadrul unor afecțiuni bine definite): lichen plan (Fig. 13), lupus eritematos discoid, psoriazis, candidoză cronică, virale (leucoplazia păroasă, papilomavirus), sarcoidoză, sifilis;
- Tabacice și alte obiceiuri: stomatita nicotinică, keratoze produse de betel;
- Idiopatice (deseori displazice, în funcție de zona de maxim risc): leucoplazie idiopatică, keratoză sublinguală, eritroleucoplazie, keratoacantom, carcinom.

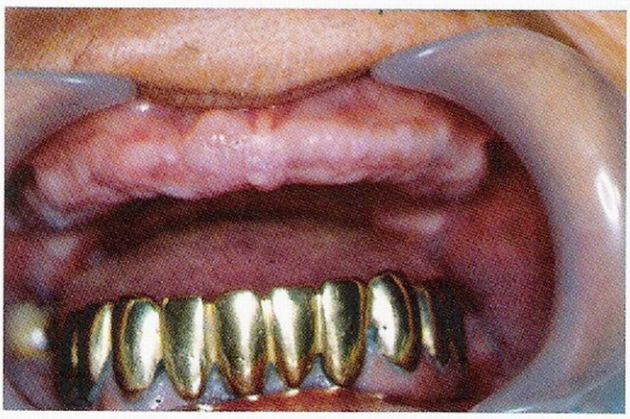


Figura 11. Keratoză traumatică la nivelul crestei edentate datorat masticației.

Figura 12. Morsicatio bucarum.Leziuni keratozice produse de tic de mușcare al obrazului.

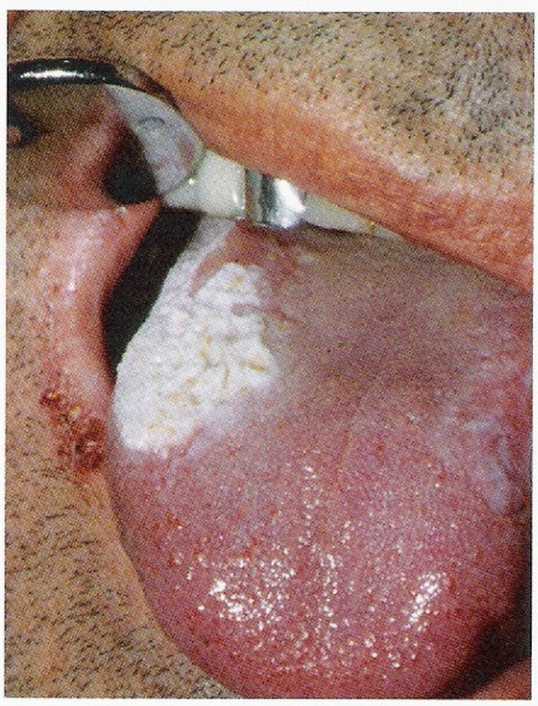


Figura 13. Lichen plan cu aspect de placard leucoplazic verucos.

zarea leziunilor. Este cunoscut faptul că speciile de Candida pot sintetiza nitrozamine ca metaboliți proprii, care pot activa diferite protooncogene ce favorizează transformarea malignă (Fig. 16 a, b, c).

Leucoplazii tabacice sau leucoplazii idiopatice

Deși s-a observat că riscul de malignizare este mai mare la leucoplaziile idiopatice față de cele tabacice, în prezent se consideră că ele nu ar trebui împărțite în două categorii distincte. În primul rând, pentru că e greu de apreciat cantitatea consumată, tipul de tutun și anii cât a fost folosit. De asemenea, este greu de cuantificat și influența altor obiceiuri asociate (alcool, nucă de betel), traumatismelor și infecțiilor locale (49). În plus, leucoplaziile tabacice prezintă și ele un risc în plus de malignizare, în funcție de forma clinică, localizare, întinderea leziunilor și tipul histologic (38).

Aspect clinic - clasificare

Leucoplazia se prezintă sub forma unor plăci albe sidefii, situate oriunde în cavitatea bucală, având mărimi de la 0,5 cm2 până la leziuni extinse pe aproape toată suprafată mucoasei (leucoplazie panorală). Suprafața leziunilor este în general rugoasă, brazdată de șanțuri sau fisuri superficiale. Rareori prezintă un aspect neted. Leucoplazia poate apărea ca o *leziune unică*, localizată sau difuză, sau sub formă de leziuni multiple, *leucoplazia multicentrică*. În general nu prezintă o dispoziție simetrică.

Pentru o bună încadrare clinică, în decursul anilor au fost propuse o seride de clasificări. Pindborg și colab. 1963 propun o clasificare remarcabilă prin simplitatea ei, devenita deja clasică și acceptată și de O.M.S. 1978 (3):

- *Leucoplazia omogenă* – zone de keratinizare cu aspect uniform, plat, netede sau rugoase;
- *Leucoplazia pătată* – se prezintă ca zone keratozice intricate cu zone atrofice, erozive, de culoare roșie, care dau în ansamblu leziunii un aspect „pătat". Histologic, leucoplazia pătată se poate asocia în procent de peste 50% cu displazii de grade diferite. Foarte

Figura 14. Stomatită nicotinică.

Figura 15. Leucoplazie ulcerată displazică de cauză traumatică.

Figura 16a.Leucoplazie candidozică

Figura 16b. Leucoplazie candidozică

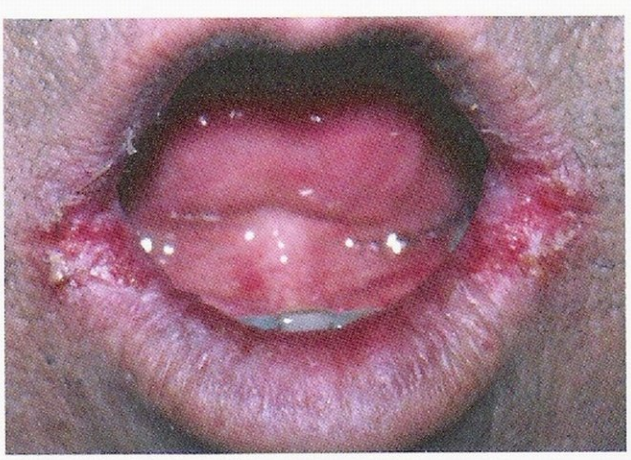


Figura 16c.Cheilită angulară candidozică la acelaș pacient.

Figura 17. Leucoplazie omogenă.

BIBLIOTECĂ PERSONALĂ
Dr. HÎRTOPEANU GABRIEL
Data

frecvent, leucoplazia pătată se asociază cu Candida, fapt ce a făcut să mai fie numită și „leucoplazie candidozică".

O nouă clasificare, mai cuprinzătoare, a fost propusă în 1996 (5) astfel:

- *Leucoplazie omogenă* – definită ca mai sus (Fig. 17);
- *Leucoplazie neomogenă* – cuprinde:
- *Eritro-leucoplazie* – leziuni albe ce includ și zone eritematoase sau erozive (Fig. 18 a și b);
- *Leucoplazie nodulară* – o leziune reliefată, cu aspect nodular, ce prezintă mici proeminențe albe sau roșii (Fig. 19);
- *Leucoplazie verucoasă* – leziune exofitică. Leziunea verucoasă este o leziune cu un comportamet imprevizibil, care poate evolua către o leucoplazie verucoasă proliferativă sau către un carcinom verucos (12) (Fig. 20 a și b).

Din aceste forme clinice, leucoplazia omogenă este mai frecvent întâlnită decât cea pătată; clinic pot fi observate multiple forme asociate între leucoplazia omogenă și cea pătată.

Clasificare după mărimea leziunii

Leucoplazia poate apărea ca o leziune unică, respectiv ca leziuni multiple sau ca leziuni extinse, difuze, diseminate pe suprafețe întinse ale mucoasei. Pentru clasificarea și stadializarea lor s-a propus o clasificare asemănătoare celei TNM pentru cancer (50), având drept criterii întinderea și numărul leziunilor (12):

- **L1** – mărimea unei singure leziuni sau a unor leziuni multiple sumate < 2 cm;
- **L2** – mărimea unei singure leziuni sau a unor leziuni multiple sumate 2-4 cm;
- **L3** – mărimea unei singure leziuni sau a unor leziuni multiple sumate »4 cm;
- **Lx** – mărime nespecificată (12, 17).

Simptomatologie

Formele omogene sunt de cele mai multe ori asimptomatice, deseori fiind descoperite întâmplător la un control stomatologic.

Formele pătate, datorită zonelor atrofice sau erozive, pot genera senzație de jenă, usturime sau arsuri, în special la alimentele condimentate sau acide.

Figura 18a.Eritroleucoplazie mucoasă jugală la un fumător cronic.

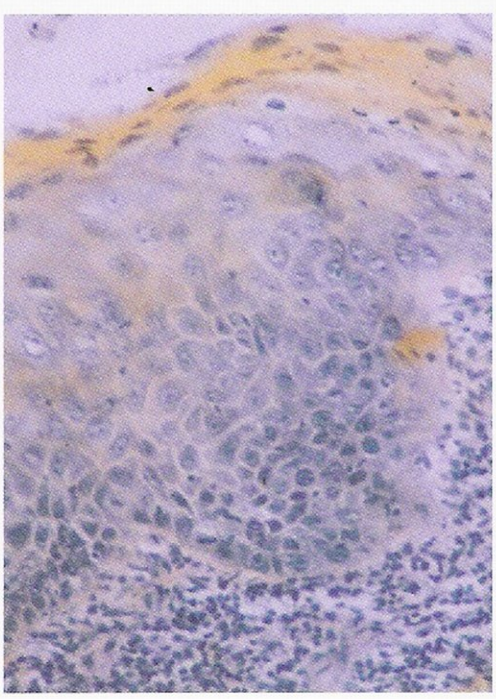


Figura 18b. Aspect histologic al aceleași leziuni. Displazie medie. Col HE.Ob.20x

Localizarea leziunilor

Localizarea leziunilor este foarte importantă. Deseori, leucoplaziile apar retrocomisural, pe mucoasa jugală sau pe procesul alveolar (Fig. 21 a, b, c).

O importanță deosebită prezintă leziunile situate la nivelul feței ventrale a limbii și planșeului bucal, deci în „zonele de maxim risc". Unii specialiști (Kramer și colab. 1970) (51) consideră leziunile situate în aceste zone ca un tip particular de leucoplazie numită *„keratoza sublinguală"* (Fig. 22), caracterizat printr-o rată mai mare de malignizare într-un timp relativ scurt.

O formă particulară de keratoză întâlnită la nivelul palatului dur este *stomatita nicotinică* (leucokeratosis nicotina palati) (Fig. 14). Se prezintă sub forma unei keratinizări difuze, generalizate a palatului dur și mucoasei alveolare, pe suprafața căreia se observă ca mici puncte roșii orificiile de deschidere ale glandelor salivare mici. Apare la marii fumători, nu este o leziune premalignă, evoluția ei fiind benignă și eventual reversibilă (5) (8, 12).

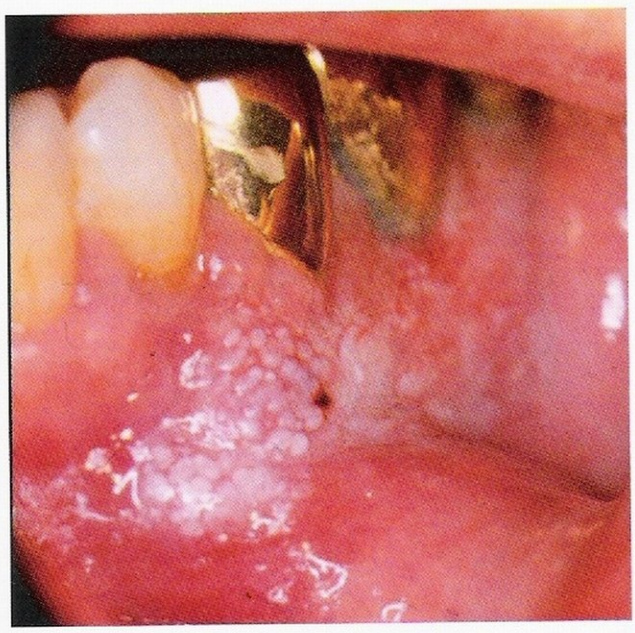


Figura 19. Leucoplazie nodulară.

Aspect histologic

Tabloul histologic al leucoplaziei poate prezenta un aspect variabil, de la simplă keratinizare fără atipii celulare la diferite grade de displazie epitelială și până la carcinomul "in situ" sau chiar carcinom invaziv (10, 12). Astfel, în mod obișnuit, putem observa:

- diferite grade de hiperorto- sau hiperparakeratoză, uneori importante, ce pot alterna cu zone de atrofie (Fig. 23);
- acantoză de grade diferite;

a

b

Figura 20a și b. Leucoplazie verucoasă retrocomisurală bilaterală suprainfectată cu Candida.

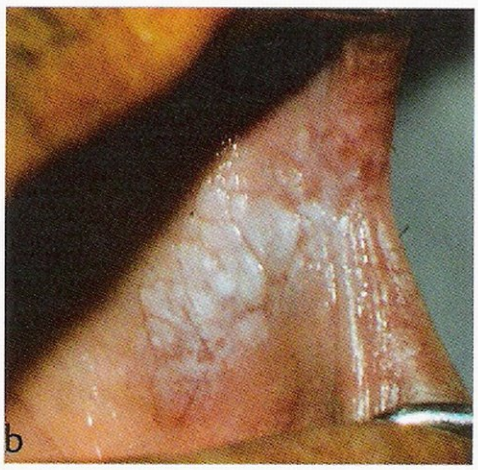


Figura 21a și b. Leucoplazie retrocomisurală cu aspect neomogen. Pacient fumător

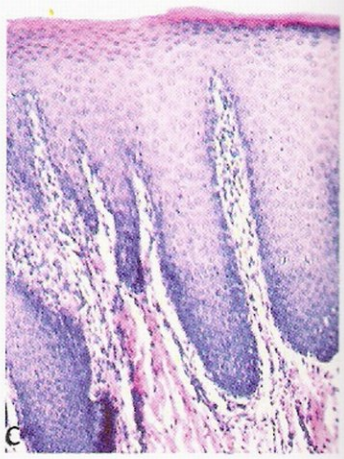


Figura 21c. Aspect histologic. Leucoplazie fără displazie. Epiteliu acantozic cu adâncirea rețelei de creste interpapilare. Ob.10x.

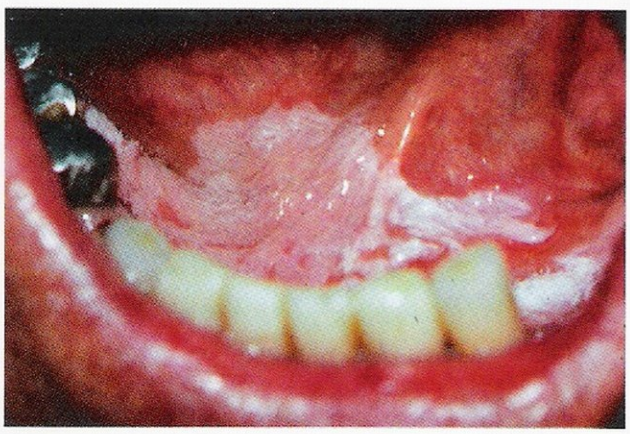


Figura 22. Keratoză sublinguală. Placard omogen.

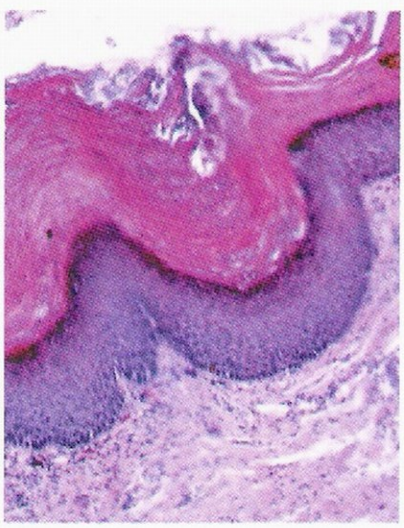


Figura 23. Leucoplazie cu hiperortokeratoză importantă cu zone de parakeratoză, strat granular prezent, acantoză moderată moderat infiltrat inflamator în corionul subiacent, fără displazie.Ob 4x.

Figura 24. Leucoplazie fără displazie. Hiperortokeratoză, acantoză cu creste interpapilare regulat alungite. Ob 4x.

- displazii epiteliale de asemenea de grade diferite, de la simple atipii celulare izolate la carcinom "in situ";
- joncțiune epitelio-conjunctivă neregulată, cu creste interpapilare alungite (Fig. 24), alteori prezentând un aspect normal;
- corionul subiacent poate prezenta grade diferite de infiltrat inflamator cronic, infiltrat ce crește proporțional cu gradul de displazie al epiteliului.

Un element important al examenului histopatologic este *definirea gradului de displazie* a leziunii: ușoară, medie sau severă. Orice rezultat histopatologic al acestor leziuni trebuie să conțină o referire privind prezența sau nu a atipiilor, precum și gradul de displazie în care poate fi încadrată (5). Până în prezent nu a fost stabilită o schemă de gradare a displaziilor cu un caracter prognostic privind evoluția leziunilor (7, 10). *Evaluarea markerilor tisulari* poate fi un examen complementar util în evaluarea tendinței evolutive a leziunilor displazice, în completarea examenului histopatologic. Ex.: conținutul ADN (52), P 53 (53) sau a markerilor de proliferare celulară (7, 10).

Diagnosticul diferențial

Se va face, în principiu, cu toate afecțiunile ce prezintă clinic leziuni keratozice (v. clasificarea keratozelor). Din totalitatea acestor afecțiuni, câteva ocupă un loc aparte:

- *Maladia Bowen și carcinomul epitelial* sunt primele care trebuie eliminate. Deseori o leucoplazie pătată este greu de diferențiat de o eritroplazie. Prezența unor astfel de leziuni în zonele „de maxim risc" trebuie să ne sugereze imediat posibilitatea unei displazii epiteliale grave sau a unui carcinom de aspect atipic (Fig. 25 a și b). Leucoplaziile verucoase pun uneori probleme delicate de diagnostic diferențial, întrucât clinic sunt foarte asemănătoare cu carcinomul verucos sau cu leucoplazia verucoasă proliferativă. În aceste situații, sunt necesare uneori biopsii multiple.
- *Lichenul plan bucal* poate îmbrăca uneori un aspect de leucoplazie (Fig. 13). Elementele de diferențiere sunt dispoziția simetrică a leziunilor în peste 95% din cazuri. Diagnosticul diferențial este mai delicat în situația leziunilor asimetrice sau a leziunilor atipice ale unui lichen cu evoluție îndelungată. Diagnosticul de certitudine se face prin examen histopatologic (vezi cap. Lichen plan).
- *Genodermatozele*: nervul alb spongios, diskeratoza benignă intraepitelială (Wittkop-Salman), diskeratoza foliculară Darier etc. sunt afecțiuni rare, în care examenul histopatologic diferențiază diagnosticul (Fig. 10).
- *Candidoza cronică* generează leziuni asemănătoare leucoplaziilor, care pot conduce la confuzii de diagnostic (Fig. 16). Examenul microbiologic trebuie completat cu examenul histologic și colorații speciale (P.A.S.) pentru precizarea afecțiunii.
- *Leucoplazia păroasă* (hairy leucoplakia) din cadrul sindroamelor de imunodeficiență (H.I.V., limfoame) (vezi cap. HIV).

Riscul degenerativ al leucoplaziei

Dintre toate leziunile keratozice ale cavității bucale, leucoplazia a fost socotită ca având cel mai mare potențial de malignizare. Exista câteva trăsături care sugerează un risc mai crescut de transformare malignă a leziunilor (11):

1. Absența factorilor etiologici (leucoplaziile idiopatice) (54, 55). S-a observat că rata de malignizare este mai crescută la nefumători decât la fumători. Studii efectuate în timp au furnizat procente de 0,1-36,4% pe perioade de observație de la 1 la 30 de ani (54, 30).
2. Localizarea lor în „zonele de maxim risc" ale cavității bucale (planșeu, fața ventrală a limbii, zona pilierilor amigdalieni). Peste 40% din leucoplaziile situate în aceste zone prezintă displazii epiteliale (56).
3. Tipul clinic "neomogen" sau leucoplazia "pătată". După Banoczy, 25,9% din totalul leucoplaziilor pătate urmărite au suferit malignizări (57).
4. Prezența displaziilor epiteliale – deși gradul de displazie nu are o valoare prognostică certă, se pare că există totuși o corelație între gradul de severitate al acestora și dezvoltarea ulterioară

Figura 25a. Carcinom de planșeu cu aspect de leucoplazie omogenă.

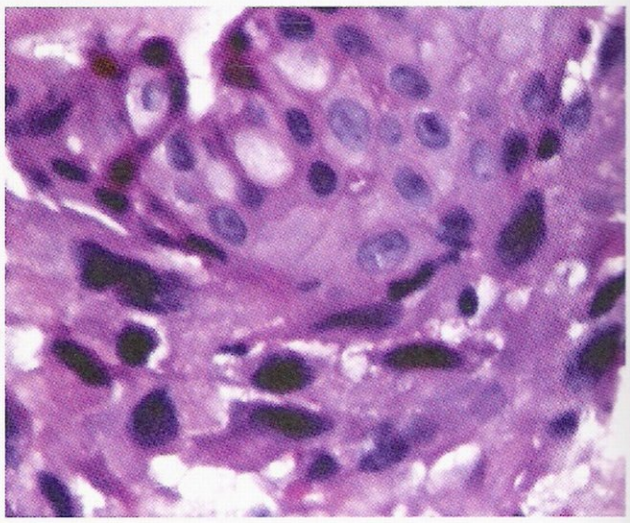


Figura 25b. Carcinom spinocelular. Polimorfism celular cu nuclei tahicromatici și atipici. Col HE, Ob 40x.

Figura 26a. Leucoplazie neomogenă a palatului la un pacient fumător cronic.

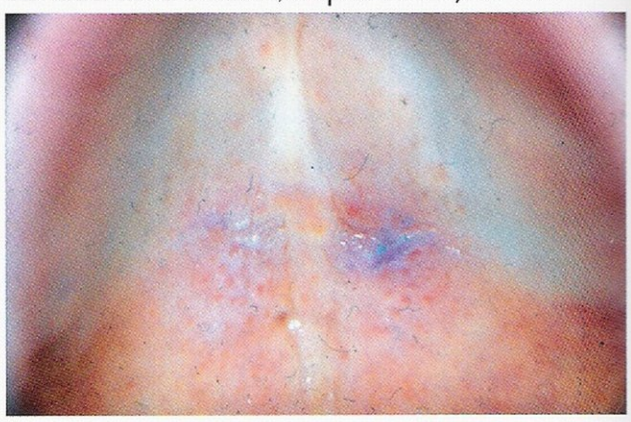


Figura 26b. Aspectul leziunii la 6 luni după abandonarea fumatului.

a unui carcinom (displazii medii-grave).

5. Sexul feminin este mai expus la astfel de transformări.
6. Prezența altor neoplazii în antecedente.

Din toți factorii menționați mai sus, prezența displaziilor epiteliale pare să fie cel mai important indicator al potențialului de malignizare. Cu toate acestea, așa cum s-a menționat, transformarea carcinomatoasă poate avea loc și pe leziuni cu grade minime de displazie (58).

În plus, mai pot fi enunțate câteva fapte de observație legate de malignizarea leucoplaziilor:

- Aspectul clinic nu este un indiciu concludent pentru gravitatea alterărilor microscopice (nu există o concordanță clinico-histopatologică), leziuni clinic considerate carcinomatoase erau histologic benigne și invers, leucoplazii simple s-au dovedit a fi carcinoame microinvazive (Fig. 25 a și b).
- Există un procent cert de leucoplazii care regresează spontan sau după tratamente antiinflamatorii banale. Acest fapt susține observația că există o „fază reversibilă" în evoluția unei leucoplazii cu displazii ușoare sau chiar medii. 1/3 din leziunile observate de Silverman și colab. au regresat complet după doi ani de urmărire (54) (Fig. 26 a și b).
- Se poate presupune existența unui „status favorizant" la nivelul mucoasei bucale, care explică nu numai caracterul recidivant al unor leziuni tratate, ci, mai mult, o tendință de apariție multicentrică a leziunilor premaligne, asemănătoare cu a carcinomului (59).

Figura 27a. Două placarde de leucoplazie omogenă suprainfectate cu Candida la un pacient fumător cronic și cu igienă bucală proastă.

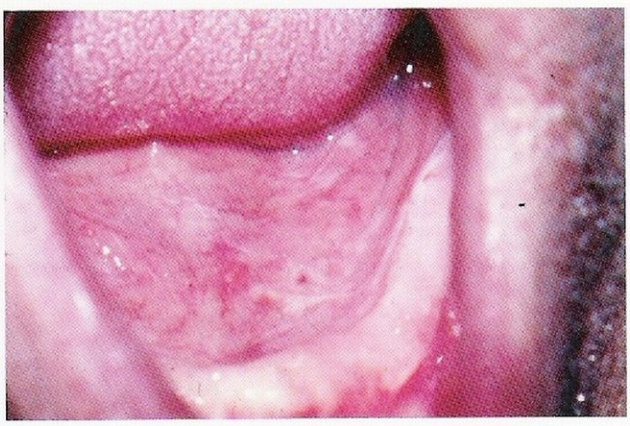


Figura 27b. Același pacient după abandonarea fumatului, tratament antifungic și extirparea chirurgicală a placardului stânga. Aspectul după un an și 4 luni.

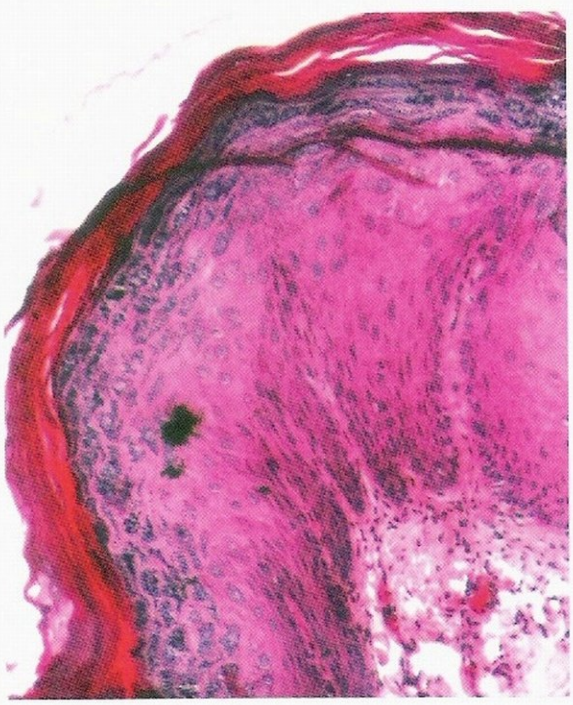


Figura 27c. Aspect histologic. Hiperkeratoză, hipergranuloză, acantoză cu creste interpapilare alungite, fără displazie. Col HE Ob 20x

- În lumina acestei observații, se poate considera că anumite leucoplazii idiopatice ar putea fi de fapt faze timpurii ale unui neoplasm în evoluție. Astfel, după cum afirma Boone și colab. 1991 (60), „procesul neoplazic este unul și același; el începe în epiteliu ca o displazie medie, trece progresiv la o displazie severă, iar în final invadează țesuturile, trecând prin membrana bazală".
- Un rol aparte în favorizarea acestui proces îl are prezența Candidei la nivelul leziunilor. La fel de bine însă, colonizarea microorganismului poate fi consecința unei alterări imunitare la nivel local.

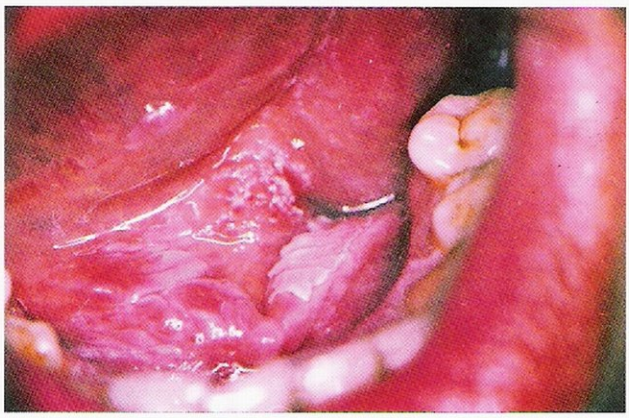


Figura 28a. Leucoplazie neomogenă întinsă de hemiplaşeu stâng la o pacientă mare fumătoare.

Figura 28b. Aceeaşi pacientă după abandonarea fumatului şi extirparea chirurgicală a leziunii. Aspect după un an.

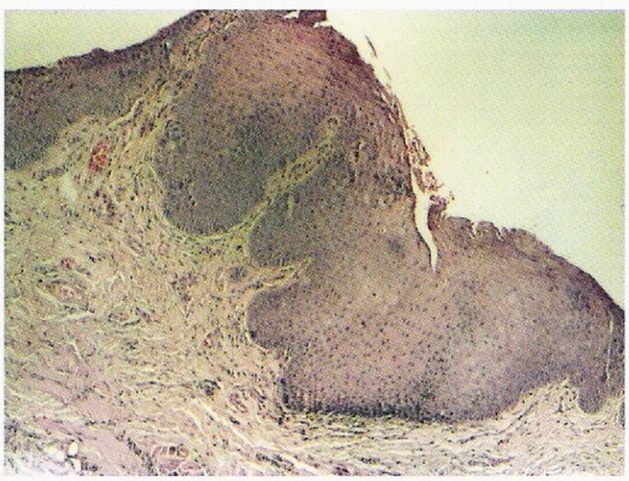


Figura 28c. Aspect histologic cu parakeratoză, marcată acantoză. Displazie uşoară. Ob.4.

Bilanţ, diagnostic şi principii terapeutice

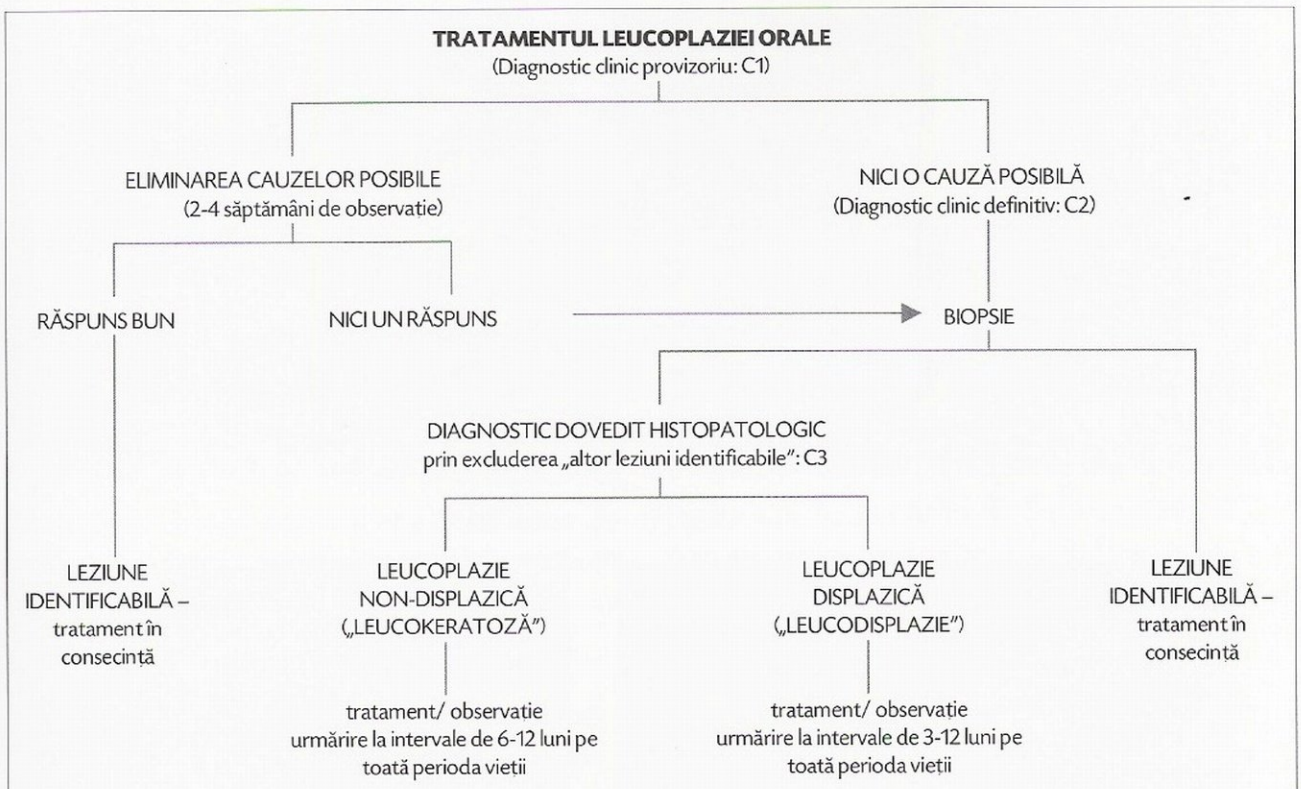
Datorită faptului că leucoplazia, ca şi leziune keratozică, apare în numeroase alte afecţiuni ale mucoasei bucale, acest bilanţ va urmări eliminarea tuturor factorilor presupuşi cauzali.

1. Primul bilanţ (bilanţ preliminar)

a. Foaie de observaţie cu depistarea obiceiurilor - asociate şi factorilor de risc (fumat, alcool, infecţii asociate)
b. Examen local cu consemnarea în foaia de observaţie, fotografii
c. Examene paraclinice (hematologic, biochimic, microbiologic)
d. Decelarea altor factori etiologici posibili
e. Eliminarea factorilor presupuşi cauzali
f. Tratament preliminar: antiinflamator local, antimicrobian, antimicotic, timp de 2 săptămâni.

În această etapă se vor elimina toate cauzele iritative locale de origine dentară, protetice sau datorate unor materiale dentare. Se va efectua examenul micologic şi tratamentul antimicotic în cazul suprainfectării cu Candida.

Abandonarea fumatului este de dorit ori de câte ori este posibil, ştiut fiind faptul că mai mult de 60% din leucoplazii dispar o dată cu acesta (61, 62). Rezultatele nu sunt imediate, dispariţia leziunilor putând dura până la un an. Cooperarea pacienţilor şi motivarea lor depinde în mare măsură de eforturile medicului şi de capacitatea de înţelegere a pacienţilor (Fig. 27a, b, c, 28a, b, c).


TRATAMENTUL LEUCOPLAZIEI ORALE
(Diagnostic clinic provizoriu: C1)
ELIMINAREA CAUZELOR POSIBILE
(2-4 săptămâni de observatie)
NICI O CAUZĂ POSIBILĂ
(Diagnostic clinic definitiv: C2)
RĂSPUNS BUN
NICI UN RĂSPUNS
BIOPSIE
DIAGNOSTIC DOVEDIT HISTOPATOLOGIC
prin excluderea „altor leziuni identificabile": C3
LEZIUNE IDENTIFICABILĂ – tratament în consecință
LEUCOPLAZIE NON-DISPLAZICĂ („LEUCOKERATOZĂ")
LEUCOPLAZIE DISPLAZICĂ („LEUCODISPLAZIE")
LEZIUNE IDENTIFICABILĂ – tratament în consecință
tratament/ observatie urmărire la intervale de 6-12 luni pe toată perioda vietii
tratament/ observatie urmărire la intervale de 3-12 luni pe toată perioda vietii

Tabel 1. Abordarea diagnostică și terapeutică a leucoplaziilor (după van der Waal și Axéll, 2002) (12).

2. Al doilea bilanț (bilanț final)

Dacă, după toate etapele terapeutice preliminare, leziunea nu dispare, se trece la următoarele etape:

a. Reevaluarea clinică a leziunii (dimensiuni, aspect clinic, modificare a aspectului inițial, ameliorare sau nu a simptomatologiei subiective)
b. Biopsia – este obligatorie atunci când leziunea persistă. Ea va stabili dacă este vorba de o leucoplazie sau de o altă leziune de mucoasă. Se va aprecia *gradul de displazie* sau, eventual, prezența unui carcinom.

Tratamentul va trebui instituit în cazul displaziilor medii sau severe ori de câte ori este posibil. Sunt specialiști care recomandă tratamentul oricărui tip de leucoplazie, chiar cu grade ușoare de displazie, indiferent de localizare (63).

3. Alegerea tratamentului definitiv - se va face în funcție de sediul, mărimea, forma clinică (omogenă, pătată, verucoasă), localizarea sau nu pe zone de maxim risc, precum și de gradul de displazie his-

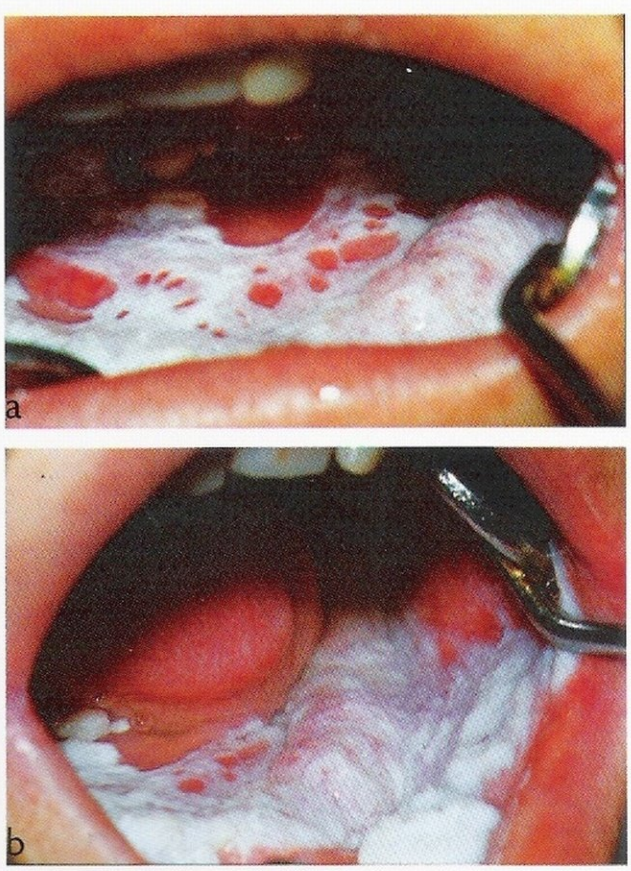


Figura 29a și b. Leucoplazie verucoasă întinsă cu zone de carcinom.

Figura 30. Cheilită actinică formă severă: epiteliu atrofic cu leziuni erozive și zone hiperkeratozice. Epidermizarea roșului de buză.

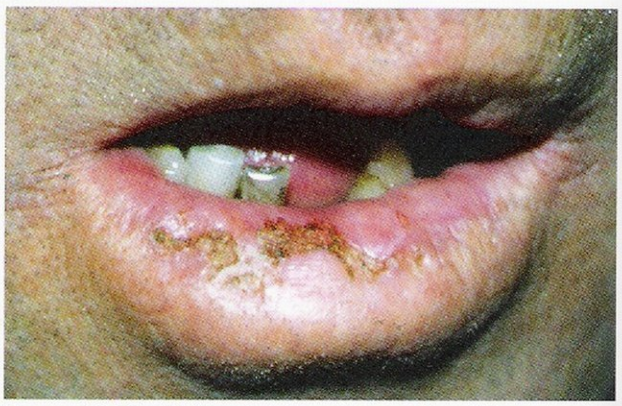


Figura 31. Cheilită actinică cu marcată epidermizare a roșului de buze, zone de atrofie și eroziune.

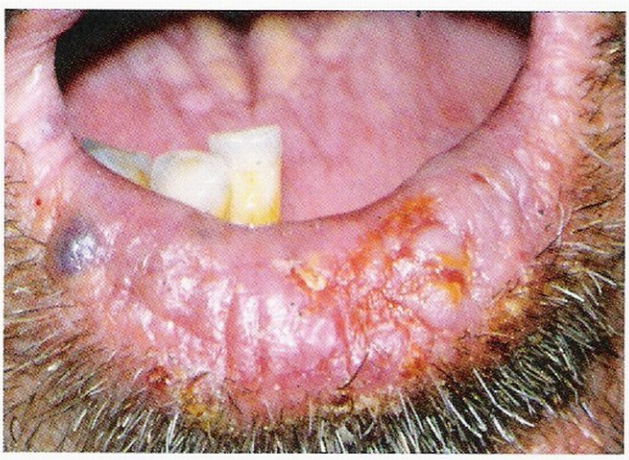


Figura 32a. Cheilită actinică severă cu zone de atrofie, eroziuni și proliferare de tip leucoplazic.

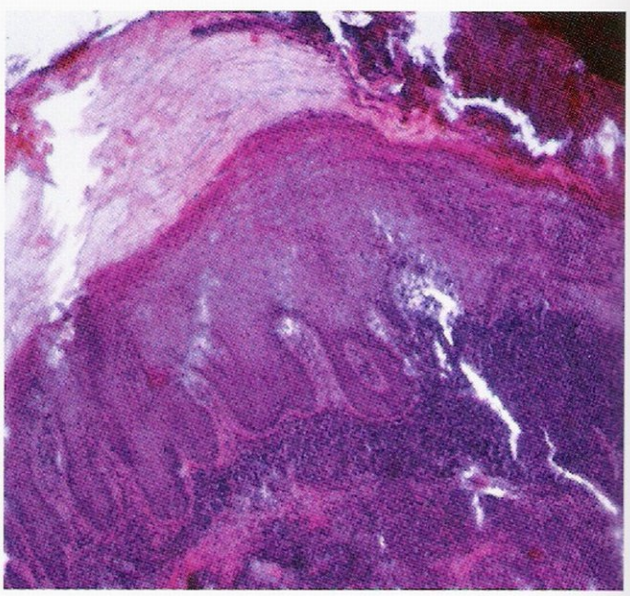


Figura 32b. Aspect histologic. Se observă marcată hiperkeratoză, acantoză cu creste interpapilare neregulat alungite, uneori dilatate la nivelul extremității profunde și unite cu congenerele; atipii nucleare în porțiunea inferioară a epiteliului;bogat infiltrat inflamator cronic în corionul subiacent . Ob.10x.

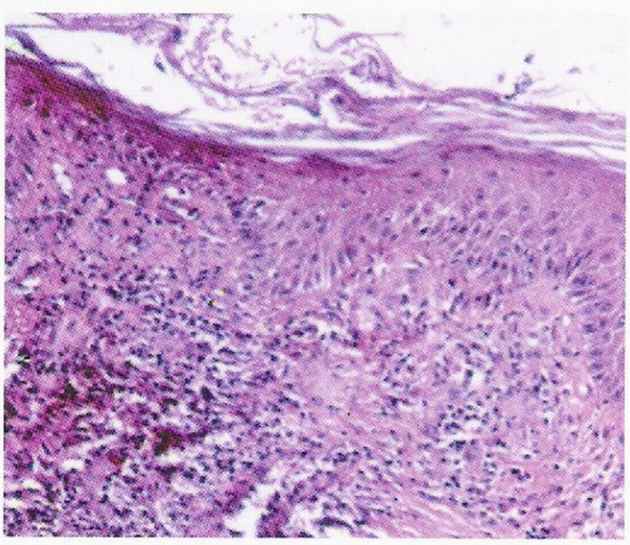


Figura 33. Cheilită actinică –aspect histologic cu hiperkeratoză cu zone de parakeratoză; pe alocuri atrofie epitelială în contextul căreia celulele prezintă atipii nucleare minore, bogat infiltrat inflamator în corionul adiacent Col HE, Ob.10x.

Figura 34a. Cheilită actinică severă cu zone de atrofie, hiperplazie leucoplazică și eroziuni; carcinom

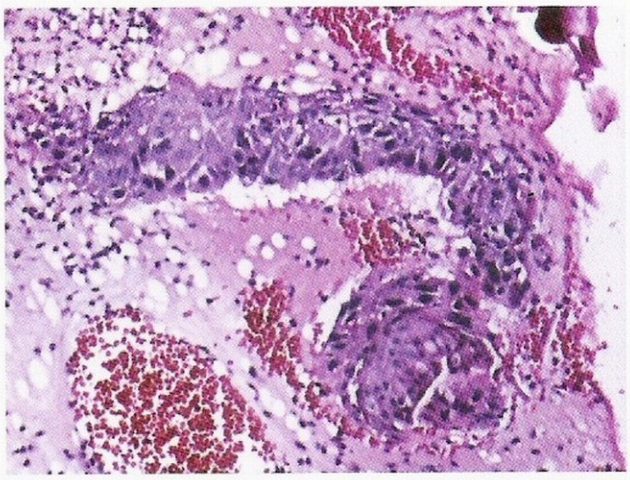


Figura 34b. Aspect histopatologic. Carcinom spinocelular proliferare epiteliomatoasă alcătuită din numeroase celule spinoase cu nuclei tahicromatici și atipici. Col. HE,Ob. 10x.

tologică. Se va avea de asemenea în vedere cooperarea și motivarea pacientului, vârsta și starea sa generală de sănătate.

Toate aceste elemente pot fi favorabile sau nefavorabile unui rezultat terapeutic bun. Sunt situații în care tratamentul cu greu poate fi instituit, cum este cazul leziunilor foarte întinse, ce pot cuprinde uneori aproape întreaga mucoasă bucală.

Metode terapeutice

- *Extirparea chirurgicală* (1, 17) – Este tratamentul obișnuit, indicat ori de câte ori este posibil (leziuni nu foarte întinse, în locuri accesibile). Riscul de recidivă este principala complicație, el fiind apreciat de la 20 la 35% (33). Recidivele apar mai ales la marginea leziunilor, în special în zona planșeului bucal.
- *Chirurgia cu laser CO_2* (1, 17, 64) - Este un mijloc modern, care permite și abordarea leziunilor de dimensiuni mai mari, situate în zone greu accesibile. Permite un bun control vizual, o dirijare a profunzimei de intervenție; nu produce distrugeri importante ale țesuturilor din vecinătate. Vindecarea post-operatorie este mai rapidă, cu un edem de vecinătate mai redus și mai puțin risc de sângerare. Nu se semnalează cicatrici postoperatorii importante. Necesită prelevarea prealabilă a una-două biopsii, în scop diagnostic. Rata de recidivă este mai redusă, de circa 9-20% (65, 66).
- *Criochirurgia* – Propusă în anii '70, în prezent este mai puțin folosită. Dezavantajul major este lipsa de control al profunzimii intervenției și recidivele mai numeroase (67).
- *Tratamentele medicamentoase* – au fost propuse o serie de mijloace terapeutice cu rezultate variabile.
- *Vitamina A, acidul 13-cis-retinoic, beta-carotenul, retinolul, alfa-tocoferolul* au fost folosite cu rezultate diverse, nici unele însă complet satisfăcătoare. Administrate pe cale generală, produc o serie de efecte secundare, care le limitează utilizarea (17, 68, 69). Studii recente au arătat că totuși administrarea susținută de acid retinoic pe cale locală reduce totuși substanțial riscul de transformare malignă chiar în leziunile displazice (70).
- *Antioxidanții* au prezentat rezultate terapeutice pozitive, cu reducerea leziunilor în 40-60% din cazuri (71). Dezavantajul acestor tratamente este recidiva lezională după întreruperea lor. O direcție terapeutică simplă și fără efecte secundare rămâne totuși utilizarea retionoizilor în aplicații locale (acidul 13-cis-retinoic 0,01%). Metoda a dus la restrângerea sau chiar dispariția în timp a leziunilor (1, 70, 72).
- *Bleomicina*, în aplicații topice, a dat rezultate promițătoare, dar metoda este încă la început.

Evoluție și urmărire post-terapeutică

Riscul transformării maligne nu este eliminat odată cu tratamentele efectuate, de asemenea nici riscul de recidivă. O serie de leucoplazii prezintă riscuri de diseminare multicentrică, iar leucoplazia verucoasă poate evolua către o leucoplazie verucoasă proliferativă sau către carcinom verucos. Lodi și colab., 2003 (73), într-o amplă recenzie de evaluare a studiilor terapeutice publicate în ultimii 20 de ani ajung la concluzia că nici un tratament nu previne în totalitate recidiva și nici riscul de transformare malignă a leucoplaziei. În același timp, însă, au fost observate și leucoplazii care au dispărut spontan sau după întreruperea factorilor cauzali, cum ar fi fumatul. Totuși, recidivele surprinse în timp util sunt mai ușor de tratat, iar afecțiune poate fi ținută sub control cel puțin într-un procent din cazuri (41, 61, 74, 75).

Dispensarizarea pacienților și controalele periodice sunt obligatorii, în perioade de urmărire de până la cinci ani (1, 11). Ei trebuie controlați la intervale de 3-6 luni, în funcție de forma clinică, localizarea, gradul de displazie și tratamentul efectuat.

Cheilita actinică

Este considerată o afecțiune sau o stare premalignă apărută la nivelul roșului buzei inferioare datorită acțiunii îndelungate a razelor ultraviolete (23). Apare în special la bărbați care prin natura profesiei lor sunt expuși perioade îndelungate de timp la razele solare (agricultori, pescari, constructori), în special la cei cu ten deschis (76, 77, 78, 79). Femeile sunt mai protejate datorită profesiei sau folosirii mai frecvente a cremelor de buze. Cheilita actinică este asemănătoare keratozelor actinice ca fiziopatologie și evoluție (23). Rata de malignizare a acestei leziuni a fost evaluată între 6 și 11% (23, 80, 81, 82).

Aspect clinic

- Leziunea apare în general după vârsta de 40 de ani, are o evoluție lentă, asimptomatică. Treptat, roșul de buze capătă un aspect atrofic, subțiat, uneori cu zone de eroziune ce se pot acoperi cu cruste serohematice (Fig. 30). Alteori, arii keratozice pot apărea în asociere cu zonele de atrofie. În alte situații, limita dintre roșul de buză și tegument se șterge, iar mucoasa suferă un proces de „epidermizare", devenind asemănătoare pielii (Fig. 31). În alte cazuri, pe epiteliul îngroșat apare o tendință de descuamare, de exfoliere reacțională (23, 76). Pe acest fond lezional polimorf pot apărea ulceratii sau zone ulcero-proliferative, sugestive pentru o leziune displazică, mai ales în cazul pacienților fumători (Fig. 32 a și b).

Histopatologie

Leziunea se caracterizează printr-un epiteliu atrofic, prezentând uneori și zone de acantoză, asociat cu hiperkeratoză de diferite grade (Fig. 33). Leziunea poate prezenta sau nu displazii. Corionul poate prezenta un infiltrat inflamator cronic mai mult sau mai puțin accentuat, asociat mai ales zonelor de displazie (80). Conjunctivul subiacent prezintă deseori o modificare a colagenului și fibrelor elastice cunoscută sub numele de *elastoză solară* (83). Evaluarea gradului de displazie la cheilitele actinice este uneori foarte dificilă, datorită atrofiei epiteliale marcate, însoțite de scăderea numărului de straturi epiteliale. În anumite cazuri, leziunea poate fi deja un carcinom cu debut în suprafață, care prezintă aspect clinic de cheilită actinică de diferite tipuri (Fig. 34 a, b, c).

Evoluție și tratament

Afectarea importantă a celulelor structurilor stratului bazal duce în mod implicit la scăderea capacității regenerative a epiteliului în cazul cheilitei actinice. Leziunile au totuși un grad de reversibilitate pe care trebuie să mizeze tratamentul. Acesta trebuie să vizeze evitarea expunerii la soare, folosirea cremelor cu factor de protecție (creme-ecran) și a vitaminei A uleioase în aplicații locale. Atunci când leziunile rămân nemodificate în urma tratamentului, se recomandă examenul biopsic cu stabilirea gradului de displazie. În cazul leziunilor extinse, displazice, se recomandă „vermionectomie", îndepărtarea chirurgicală a mucoasei compromise însoțite de plastie de acoperire prin alunecarea mucoasei labiale vestibulare din vecinătate.

Bibliografie

1. Ben Slama, L. – „Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale", J Stomatol Chir maxillofac, 2001;102(2):77-108.

2. Szpirglas, H., Ben Slama, L. – „Lésions blanches de la cavité buccale: démarche diagnostique et conduite a tenir", Information Dentaire no. 18-19, mai 1999, p. 1281-1287.

3. World Health Organisation Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions – "Definition of leucoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer", Oral Surg 1978;46:518-539.

4. Axéll, T., Holmstrup, P., Kramer, I. R. H., Pindborg, J. J., Shear, M. – International seminar on oral leucoplakia and associated lesions related to tobacco habits, Lund University, Malmö, Sweden, June 27-30, 1983, Community Dentistry and Oral Epidemiology, 1984;3:145-154.

5. Axéll, T., Pindborg, J. J., Smith, C. J., Waal, I. van der, and an International Collaborative Group on Oral White Lesions – "Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, 18-21 May 1994", J Oral Pathol Med 1996;25:49-54.

6. W.H.O. – „The Global Consensus on Oral Medicine – Proceedings of the Fourth World Workshop on Oral Medicine", edited by Lockhart, P. B., Wray, D., Peterson, D. E., Greenberg, M. S., Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod, March 2007;103(1).

7. Liu, S. C., Klein-Szanto, A. J. P. – "Markers of proliferation in normal and leukoplakic oral epithelia", Oral Oncology 2000;36:145-151.

8. Suarez, Patricia, Batsakis, J. G., El-Naggar, A. K. – „Leukoplakia: Still a Gallimaufry of Is Progress Being Made? – A Review", Advances in Anatomic Pathology, 1998;5:137-155.

9. Johnson, N. W., Ranasinghe A. W., Warnakulasuriya, K. A. A. S. – „Potentially malignant lesions and conditions of the mouth and oropharynx: natural history-cellular and molecular markers of risk", Eur J Cancer Prev 1993;2(suppl 2):31-51.

10. The Maxillofacial Center for Diagnostics & Research – „Oral Precancer: Dysplasia, Molecular Biology, Microbiology", Sept 2007, www.maxillofacialcenter.com/ precancerDysplasia.html.

11. van der Waal, I., Schepman, K. P., van der Meij, E. H. and Smeele, L. E. – „Oral Leukoplakia: a Clinicopathological Review", Oral Oncol, 1997;33:291-301.

12. van der Waal, I., Axéll, T. – „Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting", Oral Oncology 2002;38:521-526.

13. Brugere, J., Szpirglas, H. – „Lésions précancéreuses de la muqueuse des voies aérodigestives supérieures", Actualités de Cancérologie Cervico-Faciale, Masson, Paris, 1994.

14. Burkhardt, A. – „Advanced methods in the evaluation of premalignant lesions and carcinomas of the oral mucosa", J Oral Pathol, 1985;14:751-78.

15. Boisnic, S., Biaggi, A. – „Pathologie de la cavité buccale", Ann Pathol, 1992;12;5:303-13.

16. Banoczi, J., Csiba, A. – „Occurence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1976;42:766-774.

17. Sciubba, J. J. – „Oral leucoplakia", Crit Rev Oral Biol Med 1995;6(2):147-160.

18. Jack Lee, J., et al. – "Predicting Cancer Development in Oral Leucoplakia: Ten Years of Translational Research", Clinical Cancer Research, 2000;6:1702-1710.

19. Shafer, W. G., Waldron, C. A. – „Erythroplakia of the oral cavity", Cancer, 1975;36:1021-8.

20. Mashberg, A. – „Erythroplasia as leukoplakia in the diagnosis of early asimptomatic oral squamos carcinome", New Engl J of Med 1977;297:109-110.

21. Mashberg, A., Feldman, L. J. – „Clinical criteria for identying early oral and oropharyngeal carcinoma: Erythroplasia revisited", Am J Surg, 1988;156:273-5.

22. Reichart, P. A., Philipsen, H. P. – „Oral erythroplakia – a review", Oral Oncol, 2005;41:551-561.

23. Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., Bouquot, J. E. – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002, pag. 353-354.

24. Hansen, L. S., Olson, J. A., Silverman, S. – „Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;60:285-298.

25. Batsakis, J. G., Suarez, Patricia, El-Naggar, A. K. – "Proliferative verrucous leucoplakia and its related lesions", Oral Oncol 1999;35:354-359.

26. Eversole, L. R. – "Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses", J Calif Dent Assoc 2000;28(12):922-7.

27. Palefsky, J. M., et al. – "Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16", J Oral Pathol Med 1995;24(5):193-7.

28. Campisi, G., et al. – „Proliferative verrucous vs conventional leucoplakia: no significantly increased risk of HPV infection", Oral Oncol 2004;40:835-840.

29. Fettig, A., et al. – "Proliferative verrucous leucoplakia of the gingiva", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;90(6):723-30.

30. Silverman, S., Gorsky, M. – "Proliferative verrucous leucoplakia – a follow-up study of 54 cases", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;84:154-7.

31. Bagan, J. V., et al. – "Proliferative verrucous leucoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas,

and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs", Oral Oncol 2004;40:440-443.

32. Zakrzewska, Joanna M., et al. – "Proliferative verrucous leucoplakia – a report of ten cases", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;82:396-401.

33. Vedtofte, P., Holmstrup, P., Hjørting-Hansen, E., Pindborg, J. J. – „Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa", Int J Oral Maxillofac Surg, 1987;16:656-64.

34. Flynn, M. B., White, M., Tabah, R. J. – „Use of carbon dioxide laser for the treatment of premalignant lesions of the oral mucosa", J Surg Oncol, 1988;37:232-4.

35. Tornes, K., Bang, G., Koppoang, H. S., Pedersen, K. N. – „Oral verrucous carcinoma", Int J Oral Surg, 1985;14:485-92.

36. Hem, P. S. van der, Nauta, J. M., Wal, J. E. van der, Roodenburg, J. L. N. – „The result of CO2 laser surgery in patients with oral leucoplakia: a 25 year follow up", Oral Oncol 2005;41:31-37.

37. Sciubba, J. J. – „Oral Precancer and Cancer: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management", Compendium, Oct 2000;10A:892-901.

38. Țovaru, S. – „Keratozele mucoasei bucale. Clasificare și prezentare clinico-histologică", Zilele Facultății de Medicină Dentară, Iasi, România, 4-6 martie 2005.

39. Schepman, K. P., van der Meij, E. H., Smeele, L. E., et al. – „Prevalence study of oral white lesions with special reference to a new definition of oral leucoplakia", Oral Oncol Eur J Cancer 1996;32B:416-419.

40. Axéll, T. – „A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population", Odontologist Revy, 1976;27(suppl 36):1976.

41. Grupta, P. C., Mehta, F. S., Daftary, D. K., et al. – „Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers", Community Dental and Oral Epidemiology, 1980;8:287-333.

42. Lobos, N. – „Considerations on early cancer of the oral mucosa and its diagnostic techniques", Odont Chil, 1982;30:128, 138-42.

43. Pindborg, J. J., Renstrup, G. – „Studies in oral leukoplakia II. The effect of snuff on the oral epithelium", Acta Derm Venerol (Stockh), 1963;43:271-6.

44. International Agency for Research on Cancer – „Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Alcohol drinking", 44, Lyon, 1988.

45. Vigneswaran, N., Tilashalski, K., Rodu, B., et al. – „Tobacco use and cancer: a reappraisal", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;80:178-182.

46. Bouquot, J., Schroeder, K. – „Oral leukoplakia and smokeless tobacco keratosis are two separate and distinctive precancers", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;76:588-589.

47. Thomas, S., Kearsley, J. – „Betel quid and oral cancer: a review", Oral Oncol Eur J Cancer 1993;29B:251-255.

48. Axéll, T. – „Oral mucosal changes related to smokeless tobacco usage: research findings in Scandinavia", Oral Oncol Eur J Cancer 1993;29B:299-302.

49. Shiu, M. N., Chen, T. H., Chang, S. H., Hahn, J. L. – "Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma", Br J Cancer 2000;82:1871-4.

50. Sobin, L. H., Wittekind, Ch., editors, UICC – „TNM Classification of Malignant Tumours", 5th ed. International Union Against Cncer, New York-Toronto: John Wiley & Sons, 1997.

51. Kramer, I., et al. – „The use of discriminant analisys for examining the histological features of oral keratoses and lichen planus", Brit J of Cancer, 1970;24:673-83.

52. Sudbø, J., Kildal, W., Risberg, B., Koppang, H. S., et al. – „DNA content as a prognostic marker in patients with oral leucoplakia", N Engl J Med 2001;344:1270-8.

53. Cruz, I. B., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., et al. – „P53 expression above the basal cell layer in oral mucosa in an early event of malignant trasnformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma", J Pathol 1998;184:360-8.

54. Silverman S. Jr., Gorsky, M., Lozada, F. – „Oral Leucoplakia and Malignant Transformation. A Follow-Up Study of 257 patients", Cancer, 1984;53:563-8.

55. Einhorn, J., Wersall, J. – „Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of oral mucosa", Cancer, 1967;20:2189-93.

56. Burkhard, A. – „Premaligne Veraenderungen der Mundschleimhaut", Der Pathologe 1985;6:126-32.

57. Banoczy, J. – „Oral leucoplakia", Developments in Oncology, Vol. 8 The Hague, Nijhoff, 1982.

58. Cruz, I., et al. – "Suprabasal p53 immunoexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland", J Clin Pathol 2002;55:98-104.

59. Thompson, P. J., Hamadah, O. – „Cancerisation within the oral cavity: The use of 'field mapping biopsies' in clinical management", J Oral Oncol 2005;online ed:20-26.

60. Boone, Ch. W., Kelloff, G. J., Steele, V. – „Histopathology of the Premalignant Process", Cancer Bull, 1991;43:481-484.

61. Roed-Petersen, B. – „Effect on oral leukoplakia of reducing or increasing tobacco smoking", Acta Dermatovener, 1981;62:164-167.

62. Giunta, J. L., Connolly, G. – „The reversibility of leukoplakia caused by smokeless tobacco", JAMA, 1986;113:50-4.

63. Dunsche, A., Kreusch, Th., Sauer, M. – „Die Leukoplakie der Mundschleimhaut – eine retrospektive Studie an

161 Patienten", Deutsch Zahnärztliche Zeitschrift, 1992;47:869-871.

64. Chandu, A., Smith, A. C. H. – „The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence", Int J Oral Maxillofac Surg, oct. 2004, p. 1-5.

65. Chiesa, F., Tradati, N., Sala, L., et al. – „Follow-up of oral leukoplakia after carbon dioxide laser surgery", Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990;116:177-180.

66. Roodenburg, J. L., Panders, A. K., Vermey, A. – „Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;71:670-674.

67. Hollander, I., Permar, H., Schonfield, L. – „Leucoplakia of the oral mucosa", JADA, 1933;20:51-6.

68. Girod, S. C., Pfahl, M. – „Retinoid actions and implications for prevention and therapy of oral cancer", Int J Oral Maxillofac Surg, 1996;25:69-73.

69. Toma, S., Mangiante, P. E., Margarino, G., et al. – „Progressive 13-cis-retinoid acid dosage in the treatment of oral leukoplakia", Oral Oncol, Eur J of Cancer, 1992;28B:121-123.

70. Lotan, R., et al. – „Suppression of Retinoic Acid Receptor- in Premalignant Oral Lesions", The New England Journal of Medicine, Pittsburg Library, 2005.

71. Lippman, S. M., Batsakis, J. G., Toth, B. B., et al. – „Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis", New Engl J of Med, 1993;328:15-20.

72. Kaugars, G. E., Silverman, S. Jr., Lovas, J. G. L, et al. – „A clinical trial of antioxidant supplements in the treatment of oral leucoplakia", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:462-8.

73. Lodi, G., Sardella, A., Bez, C., Demarosi, F., Carrasssi, A. – „Interventions for treating oral leucoplakia" (Cochrane Review), The Cochrane Library, Issue 4, 2003, Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.

74. Gupta, P. C. – „A study of close-response relationship between tobacco habits and oral leukoplakia", British J of Cancer, 1984;50:527-531.

75. Silverman, S., Bhargava, K., Mani, N. J., Smith, L. W., Malaowalla, A. M. – „Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India", Cancer, 1976;38:1790-1795.

76. Picascia, D. D., Robinson, J. K. – „Actinic cheilitis: a review of the etiology, differential diagnosis, and treatment", J Am Acad Dermatol, 1987;17:255-64.

77. Țovaru, S. – „Patologie medicală stomatologică", Ed. Cerma, Bucuresti, 1999.

78. de Visscher, J. G. A., van der Waal, I. – „Etiology of cancer of the lip. A review", Int J Oral Maxillofac Surg 1998;27:199-203.

79. Doll, R. – „Urban and rural factors in the aetiology of cancer", Int J Cancer 1991;47:803-10.

80. Kaugars, G. E., Pillion, T., Svirsky, J. A., et al. – „Actinic cheilitis: a review of 152 cases", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88:181-186.

81. Manganaro, A. M., Will, M. J., Poulous, E. – „Actinic cheilitis : a premalignant condition", Gen Dent 5;1997:492-494.

82. Schmitt, C. K., Folsom, T. C. – „Histologic evaluation of degenerative changes of the lower lip", J Oral Surg 1968;26:51-56.

83. dos Santos, J. N., de Sousa, Suzana O. M., Nunes, F. D., Sotto, M. N., de Araújo, Vera C. – „Altered cytokeratin expression in actinic cheilitis", J of Cutaneous Pathol, 2003;4:1-4.

Debutul carcinomului de mucoasă
Date biologice și clinice

Debutul unei leziuni maligne este greu de stabilit. Pe bună dreptate, H. Szpirglas afirma că a vorbi despre un debut în cancer este un eufemism, iar descrierea sa face parte din domeniul imaginației. Această afirmație oarecum deconcertantă se bazează, din păcate, pe date de lungă observație clinică, potrivit cărora pacienții se prezintă la medic de cele mai multe ori cu leziuni foarte avansate. Leziunile incipiente sunt, de cele mai multe ori, foarte mici, asimptomatice, rămânând nemodificate vreme îndelungată. Se consideră că 1 mm³ de tumoră conține 1 miliard de celule și, pentru a putea fi decelată clinic, o leziune trebuie să aibă minimum 5 mm diametru și o grosime de 3 mm, ceea ce corespunde de fapt unui volum de 100 mm³. Presupunând că ciclul de diviziune al unei celule este de 36 de ore, pentru ca de la prima celulă atipică să se ajungă la un volum de 1 mm³ trebuie să treacă o lună și jumătate, iar pentru a fi decelabilă clinic, cel puțin 1-2 ani (1).
Din aceste motive, și în prezent consensul este că diagnosticul precoce al carcinomului de mucoasă bucală se face în continuare pe baze clinice, datorită faptului că această zonă este ușor accesibilă unui examen vizual (2). Rolul medicului stomatolog este deci fundamental în acest demers, iar controlul oncologic stomatologic este un gest obligatoriu în cazul fiecărui pacient nou prezentat în cabinet.

I. Debutul procesului malign – date biologice

Carcinomul de mucoasă poate debuta atât pe leziuni preexistente, cât și pe mucoasa sănătoasă. Vizibil sau nu, acest proces este precedat de anumite modificări la nivel celular, denumite generic preneoplazii.

• ***Procesul preneoplazic*** este definit clasic ca o modificare histologică ce prevestește o evoluție malignă ulterioară a leziunii. El se poate datora atât unei moșteniri genetice modificate, cât și unor influențe cu potențial oncogen (3).

• ***Procesul neoplazic*** este definit ca o transformare celulară fundamentală, apărută la nivel genetic (mutație), menținută în continuare prin linii celulare succesive. Agenții mutageni pot fi fizici, chimici sau biologici, favorizați de un fond biochimic instabil la nivelul genomului (3).

Meyskens 1991 subîmparte procesul preneoplazic în trei stadii (3):

• ***Genetic*** – alterări decelabile ale ADN-ului, asociate cu o alterare a proliferării celulare, produse de agenți carcinogeni externi, fără expresie epigenetică.

• ***Incipient*** – modificări epigenetice moleculare sau biochimice detectabile, fără schimbări histologice.

• ***Histologic*** – modificări decelabile la microscopia optică.

În fapt, limita dintre procesul preneoplazic și cel neoplazic este greu de stabilit. Așa cum subliniază Boone 1991 (4), „Procesul neoplazic este unul și același, cu o evoluție continuă, ce începe de la displazii ușoare, avansează spre displazii medii, apoi grave, și se termină cu invazia procesului tumoral prin spargerea membranei bazale" (4). Procesul

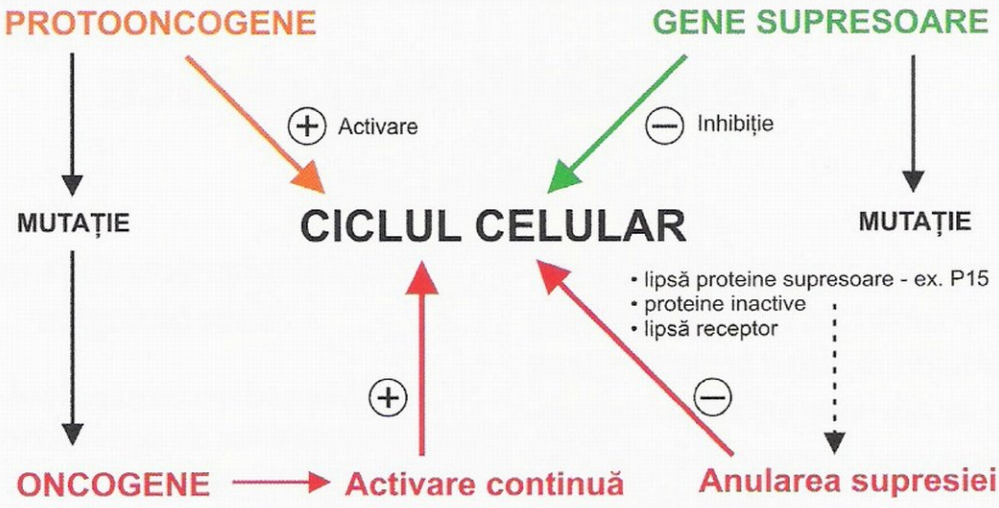


Figura 1. Relația activare-inhibiție în ciclul celular normal și în oncogeneză.

neoplazic poate fi împărțit astfel într-un stadiu preinvaziv și unul invaziv, evoluția lor fiind numai o chestiune de timp.

Creșterea și diviziunea celulară – date generale

În prezent este bine stabilit că la baza procesului malign stau mutații genetice în zonele de genom responsabile de creșterea și diviziunea celulară. Aceste mutații pot fi spontane sau produse de agenți fizici, chimici și biologici ce acționează pe un teren biologic fragil, uneori moștenit. Mutațiile au loc la nivelul unor sectoare cromozomiale (gene) ce au ca funcție controlul creșterii și diviziunii celulare, numite ***protooncogene***.

În mod normal, ele stimulează creșterea celulară, în timp ce alte gene, denumite ***gene supresoare***, o inhibă. Echilibrul funcțional armonios al acestor două procese contrare realizează creșterea și diviziunea celulară normală. Succesiune celor două procese, diviziune și repaus celular, poartă numele de ***ciclu celular*** (5). Atât semnalele stimulatorii, cât și cele inhibitorii ale ciclului celular converg în final către nucleu, care, în urma unui program genetic bine stabilit, va decide dacă și când o celulă se va divide. Acest mecanism extrem de precis se mai numește, în mod figurat, ***„orologiul ciclului celular"*** (5, 6, 7).

Atât semnalele pozitive, cât și semnalele inhibitorii provenind din mediul extracelular (citokine, hormoni, factori de creștere) sunt transmise la nucleu printr-o serie de reacții biochimice numite în ansamblu ***căile semnalelor de creștere*** (8) (Fig. 1).

Căile semnalelor de creștere

Totalitatea mediatorilor biochimici care influențează creșterea și diviziunea celulară se numesc ***factori de creștere***. Ei sunt proteine a căror acțiune poate fi stimulatorie sau inhibitorie. Factorii de creștere pot acționa atât asupra altor celule (vecine sau situate la distanță), cât și asupra celulei care îi produce (efect autocrin). Cei mai importanți factori de creștere cu efect stimulator asupra celulelor epiteliale sunt: EGF (epitelial growth factor), TGF α și β (transforming growth factor), PDGF (plateled derived growth factor). Ei se leagă de membrana celulară prin niște structuri specifice numite ***receptori de creștere*** (Fig. 2). O parte din acești receptori conțin o proteină specifică, numită proteină G, iar o altă parte conțin și activează o enzimă numită tyrozin-kinază. Mesajele primite la nivelul receptorilor sunt transmise apoi spre nucleu printr-un mecanism numit ***transducție***; acest mecanism cuprinde mai multe căi enzimatice intermediare, endocitoplasmatice, diferite în funcție de receptorii activați (Fig. 3). Se activează astfel

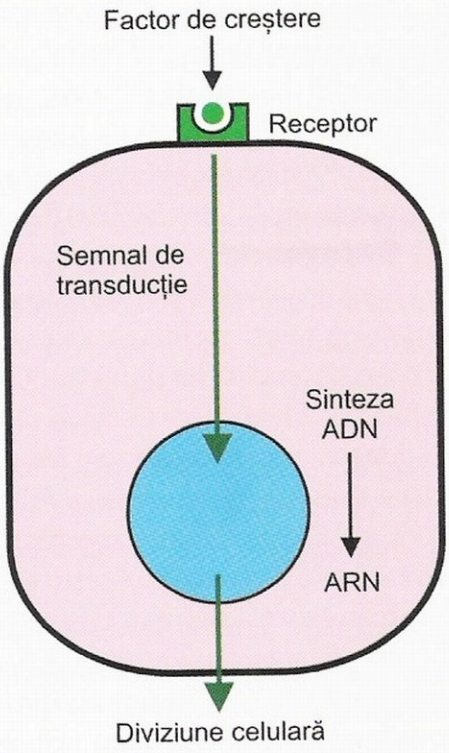


Figura 2. Transmiterea semnalelor de creștere și diviziune celulară.

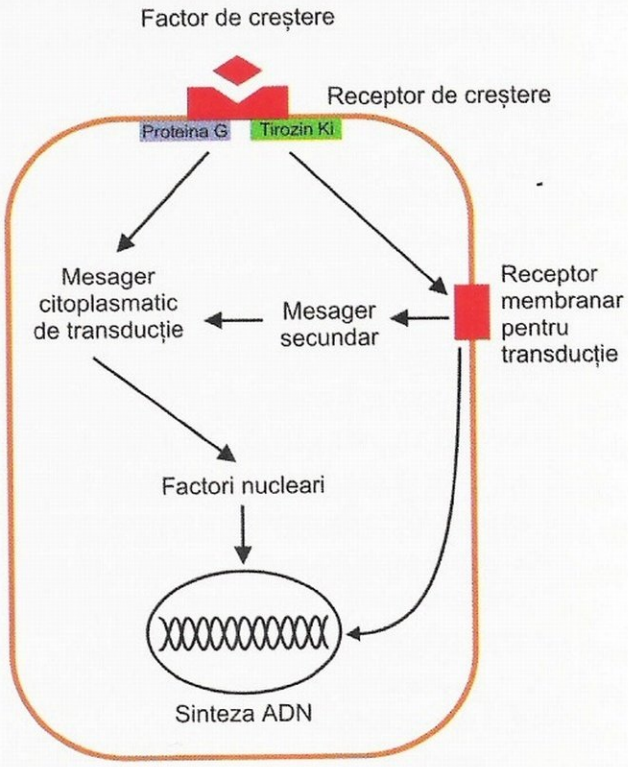


Figura 3. Căile endocelulare de transmitere a semnalelor de creștere.

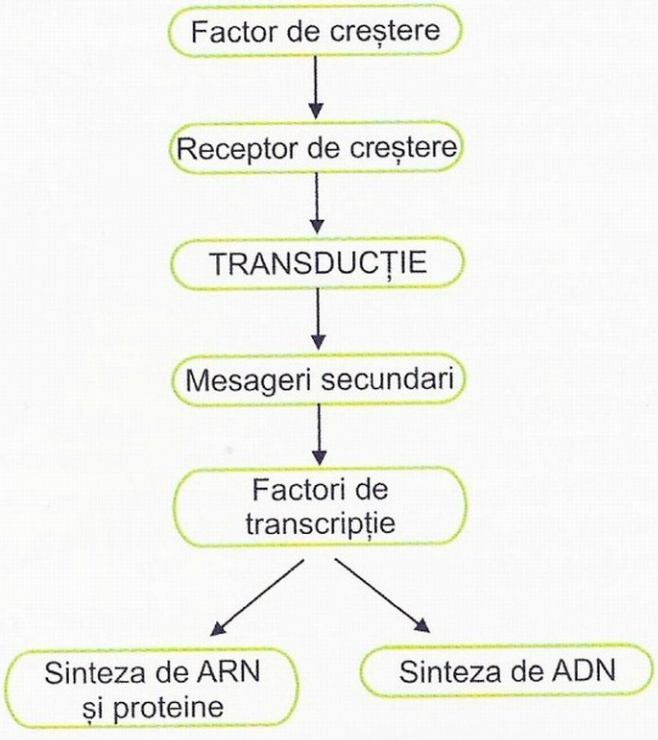


Figura 4. Etapele de transmitere a semnalelor de creștere.

efectori citoplasmatici diferiți (protein-kinază C, AMP-ciclic), concomitent cu eliberarea ionilor de calciu din reticulul endoplasmatic. În final, mesajul ajunge la nivelul nucleului prin reacții de fosforilare activă.

La nivel nuclear, semnalele intracitoplasmatice influențează replicarea ADN-ului prin intermediul unor ***fosfoproteine***, care se pot cupla enzimatic pe materialul genetic. Acest mecanism se numește ***transcripție*** și poate fi influențat și de alți mediatori biologici, cum ar fi proteinele P53, Rb, myc, hormonii steroizi sau retinoizii (9, 10). Toate aceste substanțe poartă numele de ***factori de transcripție***. Căile semnalelor de creștere sunt rezumate în Fig. 4. Așa cum s-a mai spus, concomitent cu semnalele de creștere există și importante ***semnale inhibitorii*** ale creșterii celulare. Ele se împart în:

- ***extracelulare*** – factori inhibitori cum sunt TGF β sau IL-10 (11)
- ***endocelulare*** – sunt date de produsele genelor supresoare ale creșterii celulare, cum sunt Rb, P53, P16. Proteina Rb este un puternic inhibitor al ciclului celular. Proteina P53 poate întrerupe ciclul celular și poate să declanșeze apoptoza în celulele anormale (v. bibliogr. P 53).

Echilibrul dintre semnalele activatoare și cele inhibitoare este esențial pentru o creștere celulară armonioasă, orice dereglare a acestor două procese ducând la tulburări de creștere caracteristice celulei maligne.

Protooncogenele

Protooncogenele (oncogene celulare, C-onc) sunt gene prezente în celulele normale, care controlează creșterea, proliferarea și diferențierea celulară. Ele pot regla creșterea celulelor prin producerea de diferite proteine cu un rol crucial în creșterea normală a țesuturilor.

Proteinele produse de protooncogene acționează la niveluri diferite în secvențele de stimulare a creșterii celulare. Unele sunt peptide care stimulează creșterea celulară (factorii de creștere propriu-ziși), altele sunt receptorii pentru factorii de creștere, proteine legate de transducția intracelulară, sau factori de transcripție (nucleari) – fosfoproteine, iar altele pot regla sinteza de ARN-m la nivelul ADN-ului nuclear.

Protooncogenele poartă denumiri diferite, în funcție de locul unde au fost indentificate (C-fos, jun, C-myc). În momentul în care o celulă reia ciclul celular, cel puțin 60 de gene sunt activate, unele în reglarea transcripției (fos, jun), altele în diferențierea finală a celulei (Ras) (Fig. 5).

Oncogenele

Sunt protooncogene care au suferit mutații. Mutațiile interesează una din cele două gene alele, care capătă un caracter dominant și deci un „câștig de funcție". Ele vor face ca celula să se dividă.

Uneori, erori genetice sunt induse chiar de enzimele care asigură duplicarea ADN-ului. Apare astfel un ADN modificat, cu ***porțiuni fragile biochimic*** în zonele de creștere. Aceste segmente pot fi ținta mai ușoară a altor factori mutageni.

Acești factori mutageni pot fi spontani, chimici, fizici sau biologici. Aceștia din urmă apar ca urmare a inserției în genomul normal a unor secvențe virale compatibile cu ADN-ul celulei gazdă. Ele se numesc ***oncogene virale***. Un exemplu de ast-

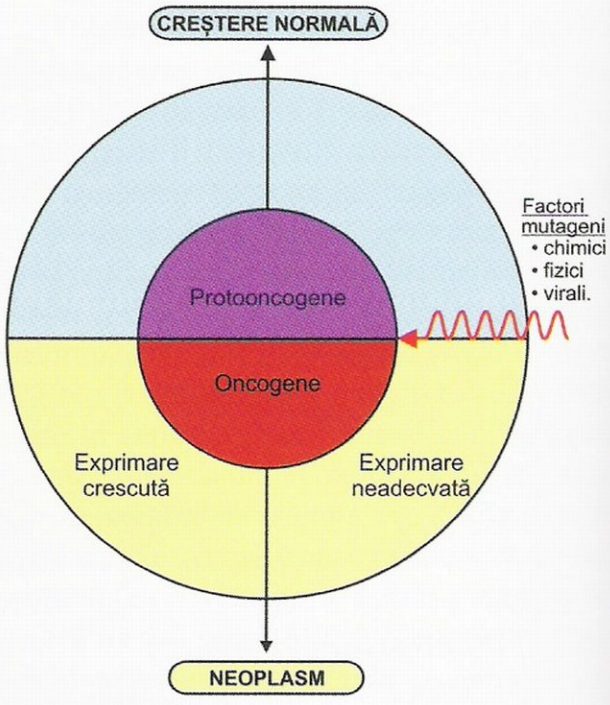


Figura 5. Protooncogenele și oncogenele în creșterea celulară normală și neoplazică. Modificat după Scully, 1992

fel de virusuri sunt retrovirusurile, care sunt purtătoare de oncogene virale. Factorii carcinogeni chimici sau radiațiile ionizante pot influența protooncogenele în același mod ca și virusurile (12). Astfel vor putea apărea:

• ***Mutații punctiforme*** – ex. mutații „Ras", ce sunt observate în anumite cancere de colon, vezică sau mucoasă bucală.

• ***Transducție sau mutații prin inserție*** – ex. anumite retrovirusuri care pot produce alterări ale ADN-ului sau se pot integra în vecinătatea protooncogenelor.

• ***Translocații sau rearanjări cromozomiale*** – de ex. multe malignități hematologice, cum ar fi limfomul Burkitt, prezintă translocații cromozomiale.

• ***Amplificări ce produc „multiple copii" ale protooncogenelor*** – de ex. c-myc, erb B sunt crescute în anumite carcinoame mamare sau orale ce se însoțesc de anomalii ale cariotipului.

Funcțional, oncogenele sunt foarte asemănătoare cu protooncogenele, fiind capabile să preia funcții celulare importante legate de mitoză. Fiecare oncogen poate acționa în mod diferit asupra celulei, schimbările induse putând fi complementare cu ale altor oncogene; cu alte cuvinte oncogenele pot „colabora" în apariția cancerului. În același timp, însă, trebuie reținut că, deși activarea oncogenelor este un proces obișnuit, apărut spontan, el conduce numai uneori la cancer. De cele mai multe ori, mecanismele supresoare ale celulei gazdă pot suprima aceste mutații.

Peste 50 de oncogene au fost descrise până în prezent. Ele codează proteine implicate în diferitele secvențe ale creșterii celulare (Fig. 6).

Activitatea oncogenelor poate fi legată de anumite stadii ale afecțiunii maligne: unele sunt implicate în inițierea tumorii, altele în creșterea sau metastazarea ei.

Produsele oncogenelor (oncoproteinele) sunt proteine anormale, foarte asemănătoare cu factorii ce reglează creșterea celulară, dar, spre deosebire de aceștia, ele scapă mecanismelor de control cu caracter reglator al ciclului celular și nu necesită o activare extracelulară (13).

De ex., pot sintetiza un exces de factori de creștere cu efect autocrin, cum ar fi TNF-α.

Oncogenele pot coda receptori de creștere anormali, care emit semnale permanente, nelegate de prezența factorilor de creștere, obligând celula la mitoze (ex. Erb-B2 din cancerele mamare). Alte oncogene pot sintetiza proteine din căile de transducție intracitoplasmatice, active permanent, chiar în absența semnalelor de creștere, sau proteine hiperreactive (ex. proteine Ras din cancerele de colon sau carcinoamele de mucoasă). Alte oncogene, cele din familia myc, perturbă factorii de transcripție nucleară, dereglând profund „orologiul" ciclului celular. Astfel, concentrații mari de proteine myc au fost observate în malignitățile organelor hemato-poetice.

O serie de oncogene au fost descrise ca fiind activate în neoplasmele orale (bcl-1, int-2, k-ras, N-ras, c-myc și N-myc au fost găsite în aproximativ 40% din carcinoamele orale). Mutații ale genei P53 au fost observate în carcinoamele orale, în special la fumători. Oncogenele au fost identificate pe numeroși cromozomi umani, dintre care unii poartă și gene cu efect contrar, și anume cele care suprimă sau controlează carcinogeneza.

Genele supresoare (oncosupresoare)

În mod obișnuit, proliferarea celulară este controlată și prin numeroase sisteme inhibitorii, fie extra-, fie endocelulare, care mențin echilibrul ciclului celular. Aceste mesaje inhibitorii sunt transmise la nucleu pe căi asemănătoare celor stimulatorii. Pentru ca o celulă să devină malignă, ea trebuie să „scape" acestor semnale inhibitorii. Prin mutații apărute în zona oncogenelor, aceste căi sunt abolite la diferite niveluri: receptori de membrană anormali, căi intracitoplasmatice alterate etc. Secvențele care alcătuiesc aceste căi suferă modificări care le fac inactive (8, 14) – ex. celulele cancerului de colon devin insensibile la acțiunea TGF-β, o citokină cu puternic efect supresor, datorită faptului că receptorii săi de membrană sunt inactivați. O serie de gene importante cu efect supresor sunt abolite ca urmare a mutațiilor. Aceste gene, situate pe cromozomii 11, 13, 17, au în mod obișnuit o pu-

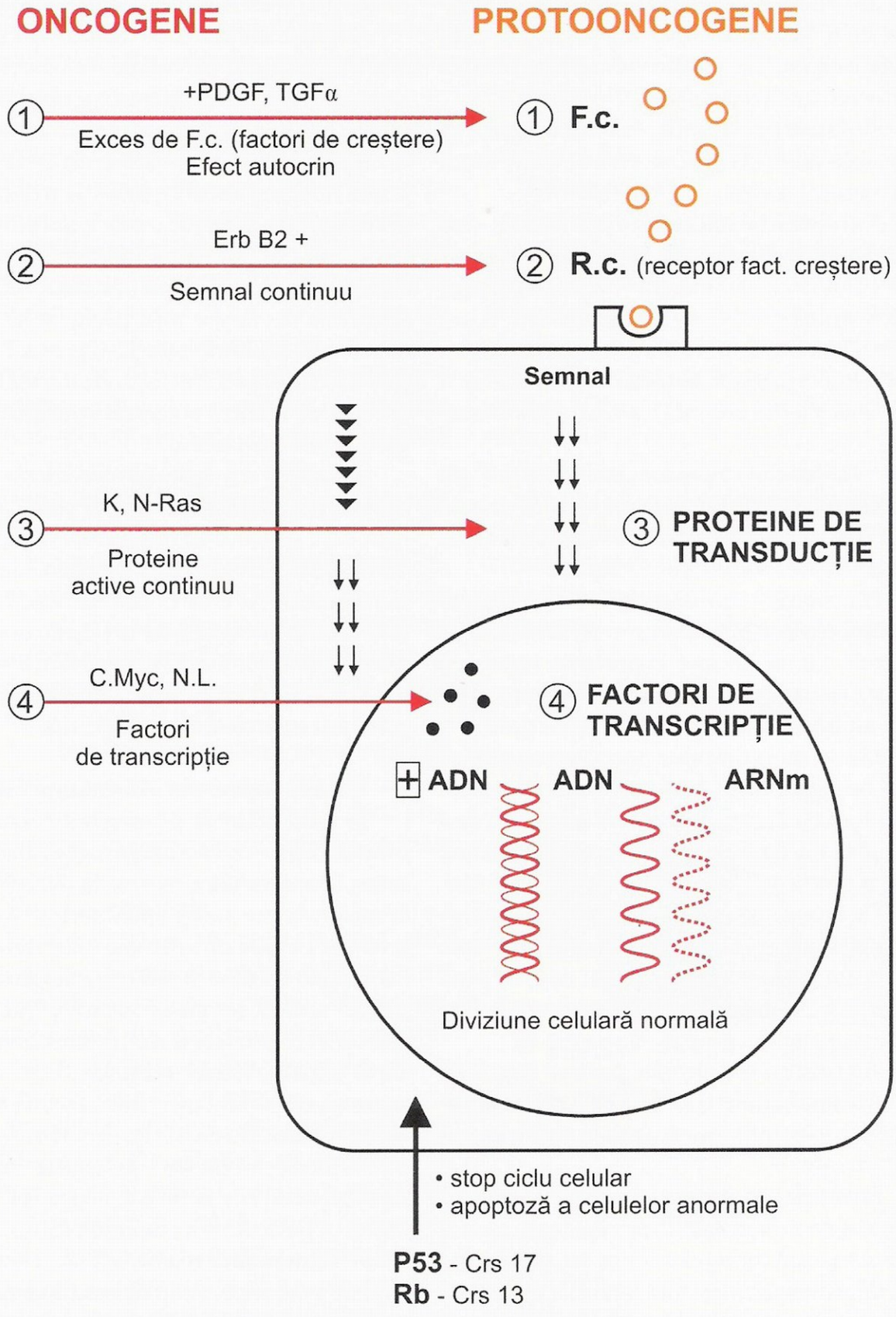


Figura 6. Relația activare-inhibiție în oncogeneză.

ternică acțiune de reglare a mitozei (15, 16, 17, 18).

Proteina Rb, un factor cu puternică acțiune inhibitorie a creșterii celulare, este deseori anihilat de oncogenele virale ale virusurilor papilloma umane, tipul 16-18, sau adenovirusurilor (5, 6, 7, 8).

P53 este o proteină codată de o genă situată pe cromozomul 17, cu o puternică acțiune oncosupresoare. P53 joacă un rol crucial în controlul genetic celular, asigurând atât integritatea și stabilitatea ADN-ului, cât și buna desfășurare a ciclului celular (12). În mod obișnuit, atât P53, cât și Rb, induc încă de timpuriu degradarea oncogenelor virale, împiedicînd astfel apariția mutațiilor (11). Gena P53 are un rol important în declanșarea apoptozei la celulele mutante (12). Ea suferă mutații sau deleții în majoritatea tumorilor maligne (carcinomul mamar, cancerul pulmonar etc.). Acest proces apare și în aproape 80% din carcinoamele orale (12). Prin mutație, proprietățile ei supresoare și reglatoare dispar, iar diviziunea celulară capătă un caracte haotic. Mai mult, cercetări recente au arătat că gena P53 poate fi inhibată și prin acțiunea unor citokine pro-inflamatorii, cum ar fi MIP (macrophage inhibitory protein), stabilind astfel o legătură de mult observată între inflamație și dezvoltarea tumorilor (19).

În concluzie, trebuie reținut că oncogeneza este un proces stadial, ce cuprinde modificări genetice progresive, care duc în final la transformarea unei ***prime celule*** normale în celulă malignă. Aceste procese cuprind, pe de o parte, activarea unor oncogene de către factori chimici, fizici sau biologici, iar pe de altă parte anihilarea mecanismelor genetice supresoare. Aceste modificări alterează concomitent și mecanismele genetice naturale de apărare anticanceroasă, inducând o lipsă de răspuns la factorii de inhibiție tumorală (TGF-β, interferonii, IL-2, TNF α și β, GM/CSF). Toate aceste modificări au ca rezultat apariția celulei maligne.

Trăsăturile celulei maligne (20)

1. Autoproducerea și autoperpetuarea semnalelor de creștere celulară sau a factorilor implicați în căile semnalelor de creștere.

2. Lipsa de răspuns (de sensibilitate) la semnalele inhibitorii ale creșterii celulare.

3. Eludarea apoptozei (sustragerea celulei de la moartea celulară programată).

4. Capacitatea nelimitată de multiplicare (imortalizare celulară).

5. Angiogeneză continuă.

6. Invazie tisulară și metastazare.

Aceste șase caracteristici sunt comune tuturor tipurilor de malignități, constituind trăsături general valabile pentru toate cancerele.

Etapele dezvoltării tumorale (Fig. 7)

Toate celulele unei tumori provin dintr-o ***unică celulă inițială***, a cărei diviziune devine anormală cu mult înainte ca ea să fie decelabilă.

1. Astfel, într-o populație celulară normală, o celulă suferă o primă mutație, M1, care face ca ea să se dividă atunci când nu ar trebui să o facă (3) (Fig. 7a).

2. Această primă celulă dă naștere, prin diviziune, unei clone celulare, aparent cu aspect normal, care au caracteristic faptul că se divid prea repede. Este faza de ***hiperplazie***, caracteristică leziunilor cu potențial de malignizare (4). Peste un timp, de regulă ani, o celulă din această clonă suferă o a doua mutație, M2, care îi alterează mai mult sistemul de creștere (Fig. 7b).

3. Celulele sale fiice încep să prolifereze anormal, prezintă o formă și orientare atipice, corespunzătoare fazei de ***displazie***. Trecerea de la o leziune hiperplazică la o leziune displazică este însoțită de o îngroșare epitelială. Celulele displazice pot ocupa o treime din epiteliu (20, 21) (Fig. 7c).

4. Celulele din această leziune displazică au un aspect anormal, un ritm mitotic crescut și una din ele poate suferi o nouă mutație – M3. Ea va da naștere unei noi clone celulare mutante, mai modificate, în cadrul acestei leziuni. Treptat, leziunea va căpăta un aspect tot mai anormal, datorită creșterii gradului de displazie. Celulele displazice vor ocupa cam două treimi din înălțimea epiteliului. Imaginea histologică este de displazie severă sau de carcinom ***in-situ***. Dacă o nouă celulă din această leziune suferă o nouă mutație, M4, va genera o nouă clonă celulară, mai anormală, cu depline caracteristici de malignitate (Fig. 7d).

5. Când noi mutații – M5 – survin în această leziune deja tumorală, celulele rezultate vor avea deja capacitatea de a invada țesuturile vecine și a metastaza pe cale generală. Se consideră că, pentru a deveni invazivă, clona celulară inițială trebuie să sufere cam 6-10 mutații (22).

Bineînțeles că acest curs durează ani sau zeci de ani și că există mecanisme genetice reparatorii care îl pot opri în faze inițiale care sunt reversibile.

Reparație și reversibilitate în oncogeneză

Așa cum s-a mai spus, cancerizarea este un proces care se dezvoltă în etape, prin sumarea treptată a unor mutații care fac dintr-o celulă normală o celulă malignă (11). Acest proces poate să dureze zeci de ani sau să evolueze rapid, în funcție de terenul moștenit și de soliditatea sa genetică. De regulă, mutațiile necesare apariției unei malignități nu se sumează în aceeași celulă. În același timp, însă, defectele moștenite genetic „șubrezesc" structura mai multor celule dintr-un țesut sau din mai multe sectoare ale organismului, creând un teren favorabil apariției mutațiilor. În mod obișnuit, majoritatea erorilor genetice apărute ca urmare a mutațiilor sunt repede corectate printr-un sistem de reparații activ, prezent în toate celulele. Atunci când însă o eroare „scapă" acestui sistem, ea va fi transmisă tuturor celulelor fiice. Dacă sistemul reparator genetic este eficient, mutațiile nu se vor acumula sau se vor acumula foarte lent, în zeci de ani, întrucât, așa cum s-a mai spus, ele nu au loc neapărat în aceeași celulă.

În cazul leziunilor premaligne orale, cele mai multe mutații sunt produse de oncogene binecunoscute (nitrozamine ciclice, potențate de alcool și sumate cu acțiunea unor virusuri). Chiar și în acest caz, efectele fumatului se văd în timp, de regulă în zeci de ani, știut fiind că aceste leziuni apar în general la vârsta adultă. Chiar și așa, nu toate leziunile tabacice degenerează, acest proces fiind influențat în mare măsură de tipul de mucoasă, zona topografică în cauză, anii și cantitatea de țigări fumate. Totuși, în peste 60% din cazuri, aceste leziuni dispar dacă se înlătură factorii cauzali: fumatul, alcoolul, avitaminozele, infecțiile cu candida etc. (23, 24). Chiar și reușita unui tratament chirurgical depinde în mare măsură de gradul de alterare genetică a leziunii, evaluat în prezent cu ajutorul markerilor tisulari.

Aceste fapte de observație clinică dovedesc că modificările genetice apărute în leziunile premaligne sunt până la un punct reversibile. Pe acest lucru se bazează în mare măsură și etapele de tratament propuse de consensurile mondiale în cazul premalignităților (25, 26).

II. Cauzele favorizante ale malignizării

Cel mai întâlnit tip de malignitate la nivelul zonei buco-maxilo-faciale este carcinomul spinocelular, reprezentând circa 94% (27). El ocupă un procent de circa 3% din totalul malignităților din Statele Unite. În statele Asiei de Sud-Est, acest procent poate crește până la 15-20% (28, 29). Pentru populația Europei, această incidență se situează între 2-6% (30). Această incidență relativ mare se datorează faptului că zona cavității bucale este expusă la multiple noxe, dintre care cele mai importante sunt legate de practici umane artificiale, cum ar fi fumatul și alocoolismul, asociate cu factori favorizanți de ordin general. Paradoxal, deși acești factori de risc sunt binecunoscuți de peste 40 de ani, ei continuă să dețină primul loc în oncogeneza orală; mai mult, lor li se adaugă alții noi, de aceeași natură, cum ar fi drogurile. În mod academic, cauzele favorizante ale malignității se împart în factori de ordin general și factori de ordin local.

A. Cauze favorizante de ordin general

1. Vârsta și sexul

Carcinomul mucoasei bucale este mai rar întâlnit sub 40 de ani. Incidența crește progresiv între 40-70 de ani, după care scade semnificativ. Sexul masculin este mai interesat, cu o rată de 3:1, față de sexul feminin, pentru majoritatea populației Statelor Unite și a Europei de Vest (28, 29). Acest raport continuă să se mențină relativ constant de

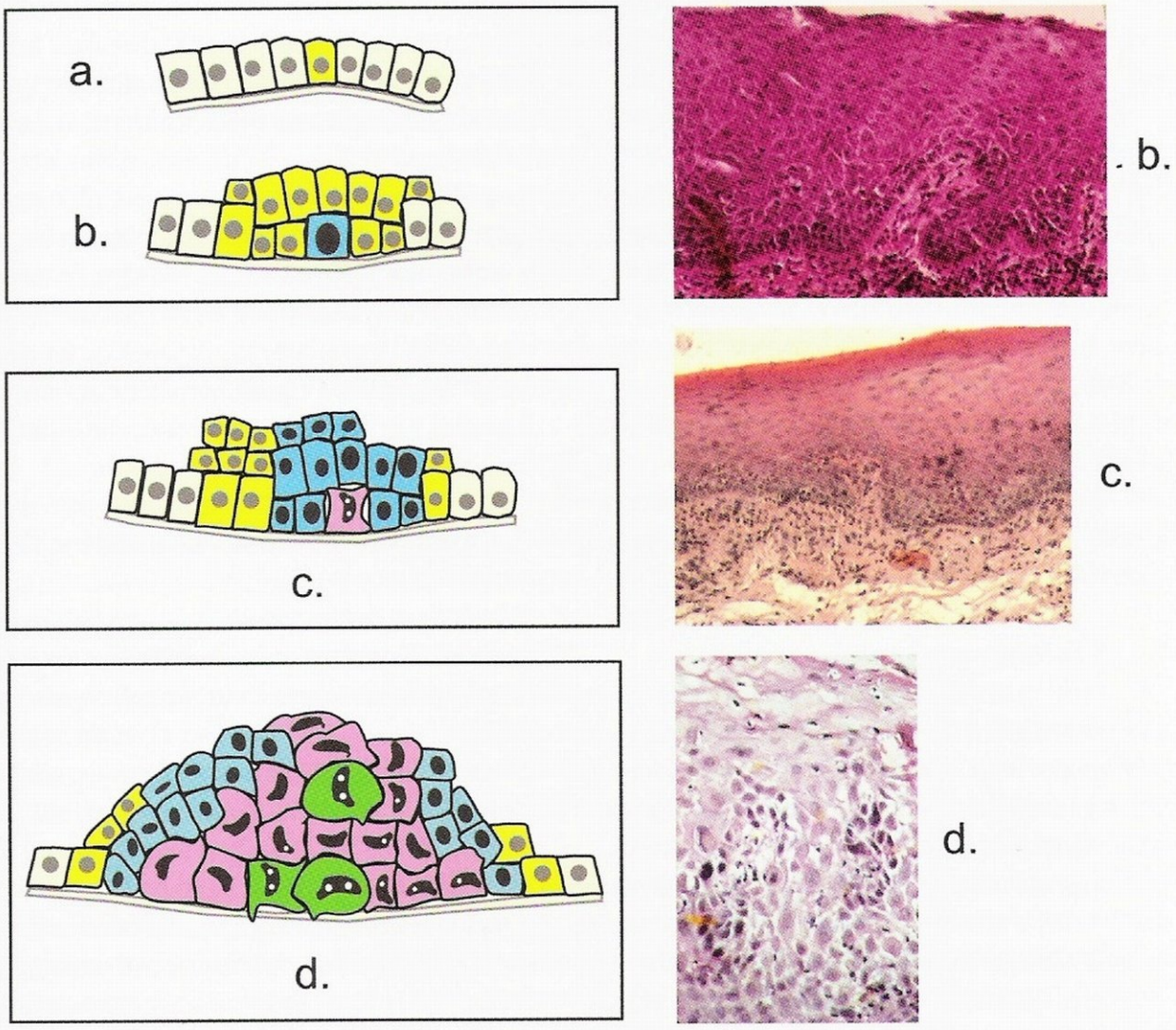


Figura 7. Etapele dezvoltării tumorale:
a. Primă mutație M1.
b. Leziune hiperplazică cu activitate mitotică crescută, în care mai survine o nouă mutație, M2.
c. Leziune cu displazie medie, în care apare o nouă celulă mutantă, M3.
d. Leziune cu grad înalt de displazie sau carcinom in situ, în care apare o nouă mutație, M4, celule cu capacități invazive.

peste 20 de ani, deși obiceiurile de fumat și băut considerate în trecut mai răspândite la bărbați tind în prezent să se egalizeze.

2. Ereditatea

Conferă sau nu o rezistență la mutații, în funcție de anumiți factori genetici care încep să fie tot mai bine cunoscuți. Astfel, anumite mutații ale genelor ce controlează ciclul celular se pot regăsi la toate celulele organismului și deci pot fi transmise ereditar de-a lungul a două-trei generații. În ultimii ani au fost descrise astfel de gene ce favorizează apariția unor cancere de colon, de ovar sau osteosarcomul (5).

3. Rasa și statutul socio-economic

Studii ale ultimilor ani au arătat că rasa neagră este mai susceptibilă la apariția carcinomului oral decât caucazienii atunci când sunt expuși la aceleași noxe, fumatul și alcoolul (28, 31). Persoanele divorțate sau necăsătorite sunt expuse de 1,5-2,4 ori mai mult la apariția carcinomului oral decât cei căsătoriți (32). Populația din păturile socio-econo-

mice joase prezintă un risc oncologic mai crescut, probabil datorită unei proaste nutriții, maladiilor cronice și unui control medical precar (33).

4. Imunosupresia

Joacă un rol important în apariția unor tumori ale căilor aero-digestive superioare. Lipsa controlului imunitar face ca tumorile, printre care și cele orale (carcinoame, limfoame) să apară mai frecvent la persoanele cu deficiențe imune congenitale sau dobândite. Asemenea neoplasme au fost raportate la pacienții HIV pozitivi sau după transplante medulare sau renale (34, 35).

Invers, carcinomul indus experimental al mucoasei bucale la hamsteri apare mult mai greu în cazul imunostimulării lor cu vaccin B.C.G. (36).

5. Factorii nutriționali

O dietă bogată în fructe și legume proaspete, în vitaminele A și C, scade riscul de apariție a carcinomului oral (37). De asemenea, tratamentele îndelungate cu betacaroten sau acid retinoic, în cazul leucoplaziilor, au redus semnificativ aceste leziuni și s-au asociat cu o reducere a gradului de displazie.

• ***Deficitul cronic de fier*** se asociază cu un risc crescut de apariție a carcinomului oral, al faringelui și esofagului. Carnea și peștele sărat și afumat, folosite în exces, fără aport suficient de fructe și legume proaspete, constituie o dietă săracă în fier și vitamine; în plus, prezența N-nitrozaminelor din alimentele afumate creștea, la rândul său, riscul de cancer. Această tip de dietă, întâlnită frecvent în țările nordice în trecut, făcea ca epiteliul oro-faringian să nu aibe o maturare normală, devenind atrofic, uneori chiar cu zone erozive (Sindromul Plummer-Vinson) (38). În plus, acest epiteliu devine foarte vulnerabil si la acțiunea altor factori co-carcinogenetici, cum sunt fumatul și infecția cronică cu Candida.

• ***Asocierea anemie-candidoză cronică*** este considerată în prezent un factor de risc în apariția carcinomului oral. Această asociere apare mai frecvent la persoanele în vârstă, la care și alți factori generali perturbă asimilarea fierului.

• ***Alcoolismul cronic*** este frecvent asociat cu deficiențe nutritive grave. Este cunoscut că alcoolicii pot consuma pe zi cca 900 de calorii sau chiar mai mult din alcool. Este deci ușor de imaginat că restul dietei zilnice este insuficient pentru a le furniza un aport de microelemente și vitamine necesare. De asemenea, este cunoscut că ingestia de alcool duce la un deficit de absorbție a vitaminelor și a altor microelemente. Dintre tipurile de alcool, cele mai nocive sunt cele distilate, a căror acțiune generală este asociată cu o acțiune locală iritantă.

• ***Disfuncțiile hepatice cronice***, cum ar fi ciroza hepatică, pot fi însoțite de carcinoame orale în procent de până la 30% (27).

B. Cauze favorizante de ordin local

Cancerul mucoasei bucale poate fi indus experimental prin aplicarea locală a unor substanțe chimice carcinogene, cum ar fi 9,10-dimetil-01,2benzantracenul (DMBA), dizolvat în solvenți corespunzători. DMBA se găsește în gudroanele de huilă.

1. Rolul tutunului și alcoolului

Studii epidemiologice vaste, efectuate în ultimele decenii, vin să confirme rolul major al tutunului și al alcoolului în apariția carcinomului cavității bucale. Peste 90% dintre bărbați și peste 60% dintre femeile care prezentau carcinoame orale și faringiene erau fumători (39, 40). Mai mult, asocierea acestor două obiceiuri pare să aibă o puternică

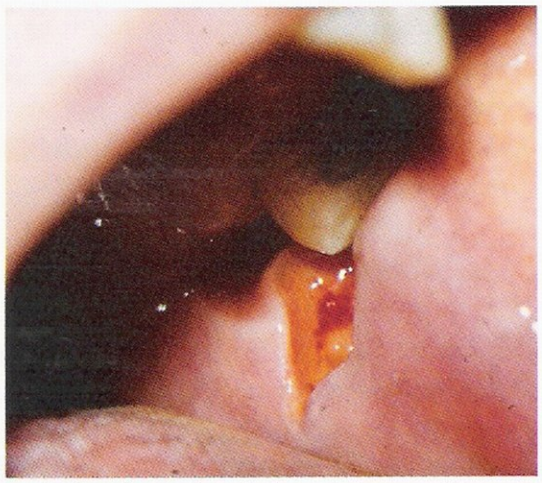


Figura 8. Carcinom jugal ulcerat; traumatism cronic.

acțiune sinergică. S-a dovedit că acțiunea cancerigenă a acestor doi produși s-ar face prin intermediul ***nitrozaminelor ciclice*** (nitrozo-pirolidina și nitrozo-nor-nicotina). Prima se găsește în unele alimente conservate prin fum (slănină, pește), în timp ce cea de-a doua este carcinogenul major, specific, ce ia naștere în timpul arderii tutunului. Ele generează produși oxidanți endocelulari cu efect mutagen asupra ADN-ului (ex. diol-epoxizii) (41). Se pare că alcoolul crește procesul de hidroxilare al aminelor ciclice, crescându-le astfel efectul mutagen (21).

Riscul de cancer crește proporțional cu cantitatea de tutun consumată zilnic și cu timpul de când pacienții fumează. și alte forme de fumat, cum ar fi pipa sau țigările de foi, au efecte similare asupra mucoasei bucale. ***Fumatul invers*** (cu capătul aprins în gură), obicei răspândit în India și Asia de Sud-Est, produce o leziune tipică a palatului dur, numită stomatită nicotinică. Acest obicei, asociat cu mestecatul unor produse ca nuca de betel, practicat în aceste țări, duc la apariția carcinomului oral în procente mult mai crescute decât în Europa sau Statele Unite (42, 43). Utilizarea tutunului sub alte forme: mestecat, prizat, răspândită în alte arii geografice ca sudul Statelor Unite sau țările nordice, produce forme localizate specifice de carcinom oral legate de aceste obiceiuri (44, 45).

Mai mult, fumatul, ca și alcoolismul sau afecțiunile hepatice, poate avea o acțiune inhibitorie asupra celulelor natural killer, implicate în controlul infecțiilor cu virus herpetic. Astfel, acești factori ar putea avea un rol carcinogenetic indirect, inhibând mecanismele imunitare de control ale virusului herpetic, cunoscut ca fiind un virus oncogen. În mod contrar, în rândul anumitor secte religioase din Statele Unite (mormonii), care nu consumă alcool și tutun, astfel de carcinoame sunt extrem de rare.

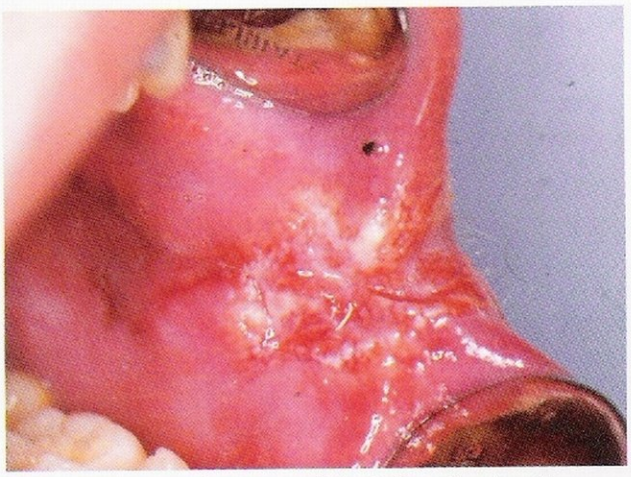


Figura 9. Leucoplazie candidozică malignizată.

2. Traumatismele cronice

Prin iritații cronice se înțeleg microtraumatisme mecanice produse de: margini ascuțite ale dinților, resturi radiculare, dinți în malpoziție, lucrări protetice incorecte, galvanismul bucal etc. Nu pot acționa singure, ci în asociație cu alți factori, cum ar fi fumatul, alcoolul, igiena bucală defectuoasă, placa dentară etc. (Fig. 8).

3. Infecțiile cronice specifice

Este un fapt binecunoscut că glositele atrofice din cadrul ***sifilisului terțiar*** constituie un teren favorabil apariției neoplasmelor. Atât atrofia mucoasei, cât și tulburările de vascularizație ca urmare a endarteritei cronice luetice, pot avea o posibilă acțiune de scădere a rezistenței mucoasei la alți factori oncogeni. La ora actuală, aceste glosite luetice cronice sunt aproape dispărute.

Rolul candidei albicans: clasic, se consideră că prezența Candidei pe suprafața leziunilor displazice bucale s-ar datora unei suprainfectări, fiind consecința unei slabe apărări locale. Încă din 1980, Cawson și Binnie (46) au rezumat datele privind această interrelație astfel:

a) Candidoza cronică hiperplazică produce ea însăși leziuni leucoplazice, care pot fi considerate leziuni cu potențial de malignizare.

b) Clinic, leucoplaziile candidozice au deseori un aspect „pătat", dovedindu-se că au frecvent un grad mediu sau crescut de displazie ce evoluează către carcinom.

c) Apariția carcinomului este mai frecventă pe leucoplaziile candidozice decât pe alte tipuri de leucoplazii.

d) Infecțiile cronice cu Candida perturbă metabolismul celulelor epiteliale, încât pot duce la dis-

plazii și carcinom. Se pare că produșii săi de metabolism – nitrozaminele eliberate endotisular pot acționa ca agenți mutageni.

Toate aceste observații ne îndreptățesc în prezent să considerăm candidoza cronică drept o ***stare premalignă*** ce, împreună cu alți factori oncogeni, poate favoriza apariția carcinomului de mucoasă (Fig. 9).

4. Rolul virusurilor

a) Virusul herpetic – în prezent este binecunoscut rolul virusului herpetic de tip 2 în apariția leziunilor displazice de col uterin. Numeroase studii au sugerat o implicare a virusului herpetic în neoplasmele bucale; rezultatele lor nu sunt, însă, pe deplin concludente. Virusul ar putea acționa sinergic cu factorii mutageni chimici sau cu papilomavirusurile (47).

b) Virusul papiloma (HPV)

Din totalul de circa 70 de tipuri de HPV, tipurile 16, 18, 31, 33 sunt considerate virusuri oncogene, implicate în apariția carcinoamelor de col uterin, laringe, esofag și faringe. Studii ale ultimilor ani au pus în evidență prezența HPV, în special subtipul 16, în 17-67% din leziunile maligne ale mucoasei bucale (48). Persoanele care prezintă anticorpi circulanți anti-HPV16 se pare că fac parte din grupul de risc oncogen pentru apariția carcinomului oral, dacă se asociază și alți factori favorizanți. Tipurile oncogene de HPV prezită, se pare, un efect mutagen la nivelul genei supresoare P53 (49).

5. Marihuana

Creșterea însemnată a consumului de droguri pe plan mondial ar putea avea consecințe și asupra apariției carcinomului oral. S-a observat astfel că riscul apariției acestei leziuni la consumatorii de marihuana ar fi de 2,5 ori mai mare decât la neconsumatori (50). Acest risc este legat și de folosirea concomitentă a tutunului și alcoolului.

6. Lipsa de igienă și focarele dentare

Au fost considerate ca factori favorizanți ai apariției carcinomului de mucoasă. Deși rezultatele unor studii privind corelația între lipsa de igienă și malignitate au fost de multe ori contradictorii, lipsa de igienă nu poate fi exclusă din grupa factorilor favorizanți (51). Mai mult, cercetări recente vin să dovedească o corelație între anumite citokine proinflamatorii și mutații în zona genelor supresoare (19).

7. Produsele medicamentoase

Apele de gură – Date recente vin să sugereze potențialul rol oncogen al apelor de gură cu conținut alcoolic folosite excesiv, mai ales după perioade de fumat intens (52). Efectul s-ar putea datora sumării cu alți factori de risc cunoscut.

Produsele de albire a dinților - Larg întrebuințate în ultimii ani, sunt bănuite că ar putea avea

Figura 10a. Carcinom de buză cu evoluție în suprafață.

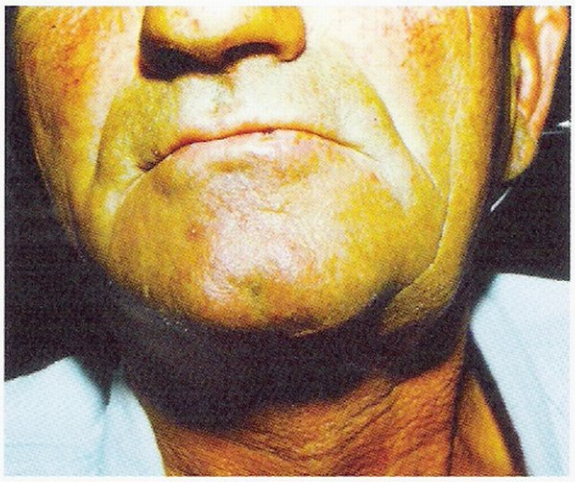


Figura 10 b. Adenopatie metastatică la același pacient.

un efect oncogen asupra mucoasei bucale prin peroxidul de hidrogen folosit (53).

8. Radiațiile ultraviolete și lumina solară

Acestea au un efect mutagen binecunoscut. Este dovedit că există o lungă perioadă de latență între expunerea la radiații și apariția neoplasmului. Riscul este proporțional cu timpul de expunere și mărimea dozei. În sfera maxilo-facială, radiațiile produc o modificare a roșului de buză, cunoscută sub numele de ***cheilită actinică*** și încadrată în grupul stărilor premaligne. Ea apare mai frecvent la persoanele care lucrează mulți ani în aer liber (constructori, agricultori, pescari, oameni ce lucrează în climat montan), în special blonzi cu pielea deschisă la culoare. Cheilita actinică constituie un teren foarte favorabil apariției carcinomului din buză, mai ales dacă se însoțește cu fumatul și ținutul țigării în același loc. De asemenea s-a observat că, în timp ce în mediul urban sunt mai frecvente neoplasmele de faringe și limbă, în mediul rural sunt mai des întâlnite cancerele de buză (54, 55) (Fig. 10 a și b).

C. Malignitatea multiplă

Numeroase date de observație apărute de peste 20 de ani au pus în evidență faptul că, la nivelul anumitor mucoase din organism, există tendința ca o tumoră să nu apară singură, ci în focare multiple. Este vorba de mucoasa aparatului genito-urinar, gastro-intestinal și a căilor aero-digestive superioare, din care face parte și mucoasa bucală. Această tendință a fost numită ***cancerizare multicentrică*** (field cancerisation) (56, 57). La nivelul cavității bucale, acest proces se referă și la apariția leziunilor premaligne, și la tendința lor de recidivă (21, 58). Malignitatea multiplă se datorează atât expunerii unor suprafețe întinse de mucoasă la factori oncogeni, cât și unor particularități biologice ale acestor structuri. Cercetări recente au pus în evidență o alterare generalizată a activității genei P53 și a conținutului de ADN, apărute simultan în mucoasa bucală, esofagiană și gastrică la anumite persoane (27). Acest fapt impune ca în bilanțul primar al oricărui pacient oncologic să se caute și o a doua eventuală localizare, prin examen de cavum faringian, endoscopie gastrică și examen radiografic pulmonar.

În concluzie, deși enunțate încă din anii 80 de către McCarthy și Shklar (46), cauzele care concură la oncogeneza orală rămân în continuare valabile și pot fi rezumate astfel:

- Predispoziție legată de ereditate și sex
- Prezența unor factori favorizanți de ordin general
- Diferite modificări, alterări sau leziuni ale mucoasei bucale, care pregătesc un „sol fertil" degenerărilor
- Factorii iritativi cronici și igiena bucală proastă
- Substanțe chimice carcinogene care acționează sinergic cu aceste spine iritative
- Virusurile care produc modificări ale genomului celular.

IV. Tipuri de forme de debut ale cancerului de mucoasă (59, 60, 61)

Deși apare pe o zonă ușor accesibilă examenului clinic, numeroase carcinoame orale sunt diagnosticate deseori târziu. Cui se datorește acest fapt?

a) Leziunile sub 1 cm sunt ***asimptomatice***, nefiind astfel sesizate de către bolnavi.

b) Leziunile de debut prezintă foarte des un ***aspect simulant, surprinzător de benign***, fapt ce face ca, chiar dacă au fost observate de către pacient sau de către medic, să nu li se acorde importanța cuvenită.

c) Aceste leziuni pot prezenta ***aspecte clinice variate***, putând simula destule afecțiuni benigne ale mucoasei.

d) Leziunile incipiente rămân la ***dimensiuni foarte mici*** perioade lungi de timp, ceea ce le face greu observabile la un examen clinic, mai ales când se află în zone mai puțin vizibile ale cavității bucale, cum sunt zonele de "maxim risc".

e) Superficialitatea examenului stomatologic sau insuficienta cunoaștere, chiar de către examinator, a acestor forme incipiente de cancer, face ca ele să scape neobservate într-un procent mare de cazuri.

Figura 11. Formă de debut exofitică. Leziune incipentă.

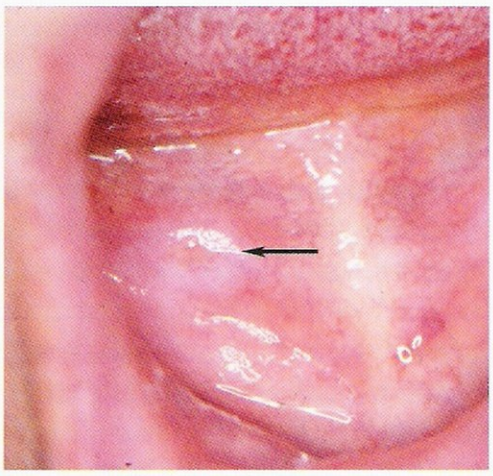


Figura 12. Formă de debut ulcerativă. Leziune incipientă.

Figura 13. Ulcerație neoplazică în formă de fisură; se poate observa restul radicular din vecinătate cu efect traumatic cronic.

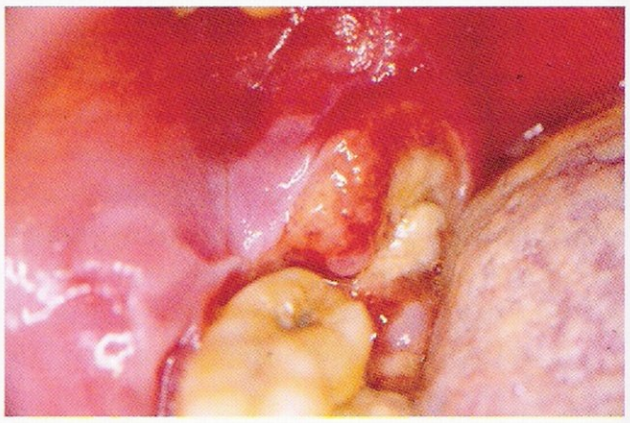


Figura 14. Carcinom formă ulcero-proliferativă, leziunea este acoperită cu depozite necrotice.

Aceste ***leziuni foarte timpurii*** pot apărea fie ca o ***zonă eritematoasă restrânsă***, cu suprafață netedă sau granulară, fie ca un mic ***placard eritro-leucoplazic***, fie ca o ***masă polipoasă restrânsă*** (Fig. 11), fie ca o ulcerație șterasă, nereliefată (Fig. 12). De cele mai multe ori, ele sunt complet asimptomatice și se pot dezvolta fie dintr-o leziune existentă anterior, fie pe o zonă de mucoasă aparent normală. Examinatorul trebuie să aprecieze concomitent dacă pacientul aparține ***grupului de risc oncogen*** (v. factorii favorizanți).

Forme clinice de debut ale carcinomului de mucoasă

Aceste leziuni îmbracă câteva forme de apariție fundamentale, considerate „clasice":

1. Forma ulcerativă (endofitică)

La inspecție se prezintă ca ulcerații discrete, de dimensiuni reduse. În anumite zone ale cavității bucale (șant paralingual, fund de sac vestibular etc.) ele pot apărea sub formă de ***fisuri*** greu observabile datorită sediului, dimensiunilor reduse și simptomatologiei șterse (Fig. 13). Pe măsura ce leziunea se dezvoltă, marginile ulcerațiilor devin proeminente, cu tendința de rulare spre interior (aspect crateriform) sau cu aspect proliferativ neregulat. Fundul ulcerațiilor maligne are un aspect granular

Figura 15 a. Carcinom formă exofitică.

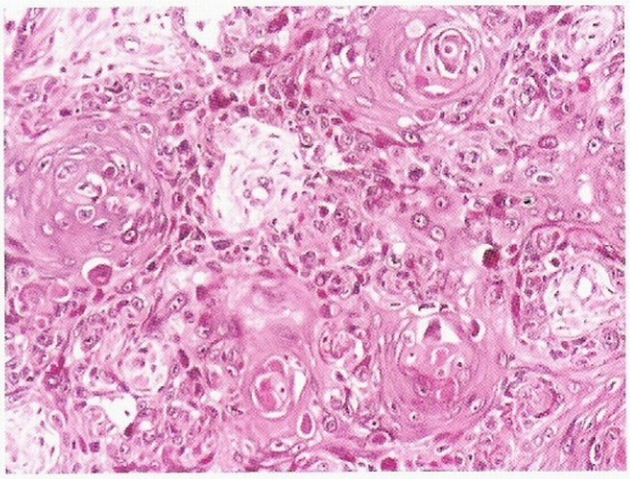


Figura 15b. Imagine histologică.

sau burjonat, acoperit sau nu cu depozite de fibrină sau resturi necrotice. Acest aspect apare în special la leziunile ceva mai evoluate (Fig. 14).

La nivelul roșului de buză, suprafața ulcerațiilor poate fi acoperită cu cruste sero-hematice.

La palpare, ulcerația este de consistență mai crescută decât a leziunilor inflamatorii și este relativ fixă pe țesuturile vecine, chiar la dimensiuni mici.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- ***ulcerația traumatică*** produsă de o cauză locală evidentă: spine iritative de vecinătate. După suprimarea cauzei și sub un tratament antiinflamator, un ulcer traumatic dispare după 8-12 zile.
- ***aftele bucale*** – majore, izolate, pot simula deseori un carcinom. Spre deosebire de acesta, aftele sunt dureroase, prezintă un contur mai regulat, înconjurat de un halou congestiv intens. Marginile au un aspect inflamator, edematiat. Consistența este elastică, iar pacientul sesizează cu exactitate momentul debutului.
- ***ulcerațiile luetice, TBC, histoplasmoză*** – sunt însoțite de adenopatie satelită chiar la dimensiuni mici, sub 1 cm. Diagnosticul diferențial se face prin metode microbiologice sau serologice specifice.

2. Forma proliferativă (exofitică)

Se prezintă ca o mică masă verucoasă, cu aspect vegetant, având în general o bază largă de implantare (sesilă) (Fig. 15 a și b). La început leziunea poate simula un papilom sau o verucă. Pe măsură ce crește, baza sa se indurează, își pierde mobilitatea, iar suprafața ei se poate ulcera.

O atenție particulară trebuie acordată ***leziunilor gingivale cronice cu aspect hiperplazic vegetant***. Faptul că nu retrocedează după detartraj și tratament antiinflamator trebuie să ne sugereze o posibilă formă de debut malign (Fig. 16 a, b, c, d).

Pe măsură ce leziunile proliferative se dezvoltă, centrul lor se poate necroza, leziunea capătând un aspect proliferativ-ulcerativ.

O formă particulară de carcinom cu acest aspect este ***carcinomul verucos***. El debutează de obicei printr-o leziune leucoplazică. Pe măsură ce crește, se extinde predominant în suprafață, căpătând un aspect verucos întins, de culoare albcenușie, datorită keratinizării suprafeței (Fig. 17). Este un carcinom mai puțin invaziv, cu evoluție mai lentă și un prognostic postoperator mai bun, dar cu tendință la recidivă.

Diagnosticul diferențial se face cu leucoplazia verucos-proliferativă, cu condiloamele acuminate, papiloamele sau verucile, precum și cu formele hiperplazice de candidoză. Aceste leziuni benigne sunt în general mai suple și apar mai rar pe zonele de maxim risc.

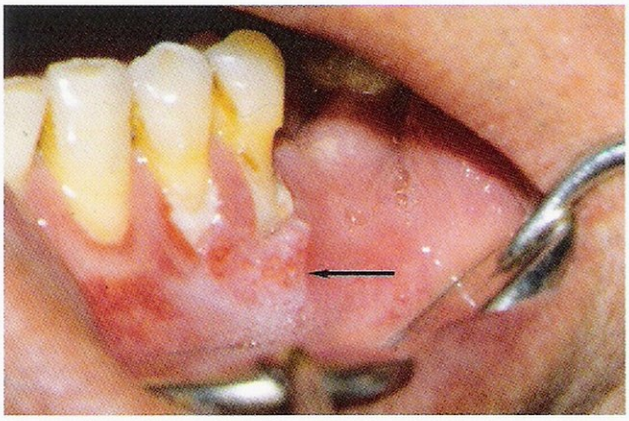


Figura 16a. Carcinom de gingie cu aspect hiperplazic vegetant.

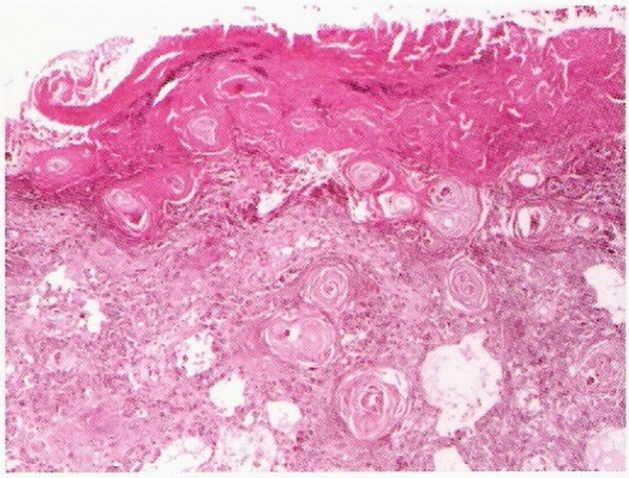


Figura 16b. Imagine histologică.

Figura 16c. Același pacient prezentând un al doilea focar carcinomatos jugal cu aspect de eritroleucoplazie.

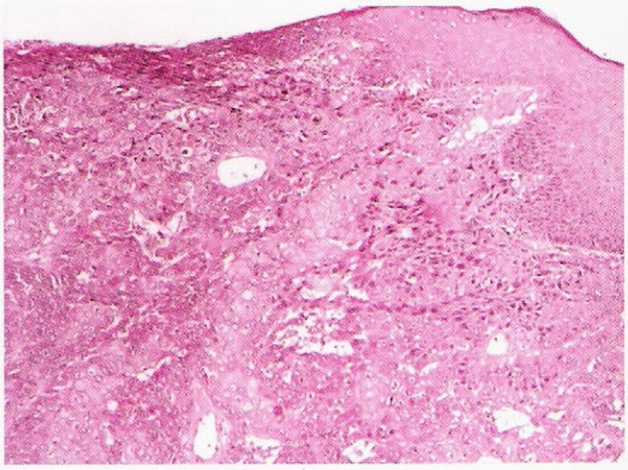


Figura 16d. Imagine histologică.

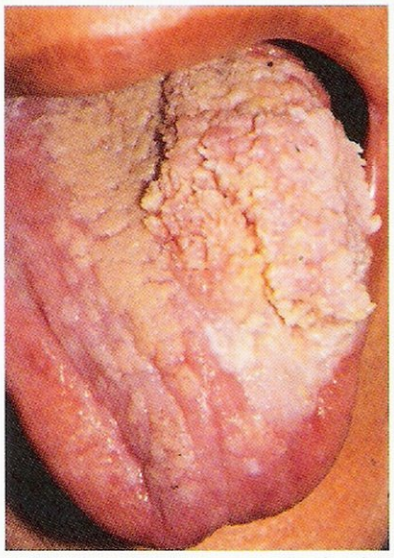


Figura 17. Carcinom verucos de limbă. Leziune întinsă.

Figura 18. Carcinom cu debut nodular.

3. Forma nodulară (endofitică, cu infiltare în profunzime)

Sub această formă debutează, în general, tumorile părților profunde și, mai rar, carcinomul de mucoasă. Leziunea este fermă, nedureroasă, cu limite neprecise în profunzime (Fig. 18). Aderă la mucoasa acoperitoare. Este o formă de debut rară, apărând în special în grosimea părților moi: limbă, obraz, buze. Pe măsură ce crește se poate ulcera, căpătând un aspect ulcero-proliferativ. ***Trebuie diferențiat de***: tumorile benigne submucoase, fibrom, abces cronic, tumori benigne sau maligne ale glandelor salivare mici sau ale țesutului muscular din profunzime.

4. Forme de debut atipice

Deși au fost numite „atipice", aceste forme de debut sunt la fel de frecvente ca și primele. Este mai corect să fie socotite ca forme cu ***debut în suprafață***, întrucât la început leziunea nu are un caracter invaziv. Aspectul lor aparent benign face ca ele să fie subestimate ca gravitate și prognostic. Pot fi întâlnite:

a) Forma eritroplazică

După Mashberg, este cea mai frecventă formă de debut asimptomatic de carcinom de mucoasă. Apare mai des în zonele de "maxim risc" ale cavității bucale (62).

Clinic, se prezintă ca o leziune eritroplazică de tip atrofic, granular, sau de eritroleucoplazie, de dimensiuni foarte reduse (Fig. 19 și 16 c). Simptomatologia (usturimi, arsuri) apare când dimensiunile sale cresc. La început, leziunea este suplă, dar, treptat, zone din ea devin indurate și capătă un aspect ulcero-proliferativ.

Trebuie diferențiată de leziunile traumatice, leziunile atrofice din candidoză sau lichen plan. Sediul lor în zonele de „maxim risc" trebuie să ne sugereze posibilitatea unui carcinom de debut atipic.

b) Forma leucoplazică

Deseori carcinomul de mucoasă poate debuta sub forma unei leucoplazii de orice tip. Placardele lezionare prezintă un aspect neomogen, cu arii keratozice alternând cu zone atrofice sau granulare (Fig. 20). Uneori, anumite porțiuni ale leziunii capătă un aspect proliferativ. Leziunile pot avea dimensiuni variabile sau pot apărea leziuni multiple, în diferite zone ale cavității bucale (leziuni multifocale) (63). Deseori leziunile apar în zonele de maxim risc ale mucoasei. Caracterul displazic sau malign al unor astfel de leziuni leucoplazice este sugerat de:

- aspectul pătat sau verucos
- sediul în zonele de maxim risc
- absența unor factori iritativi locali
- prezența unor leziuni multiple cu dispoziție atipică
- simptomatologie subiectivă redusă (Fig. 21).

Diagnosticul diferențial se face cu leucoplazia idiopatică, omogenă sau pătată, leucoplaziile ca manifestări ale altor afecțiuni de mucoasă, lichenul plan, lupusul eritematos cronic discoid, candidoza cronică hiperplazică, genodermatoze.

La nivelul ***roșului de buză***, formele de debut de carcinom apar deseori în suprafață, sub forma unei leucoplazii neomogene, arii keratozice alternând cu arii atrofice sau erozive. Suprafața leziunii este acoperită cu cruste sero-hematice (Fig. 22). Sunt situații în care se pot observa și forme de debut ulcerative, foarte reduse, care cresc treptat în suprafață, prezentând tendință de „rulare" a marginilor (Fig. 23).

5. Semnele clinice ale malignizării

O serie de elemente sunt sugestive pentru caracterul malign al leziunilor de mucoasă:

- evoluție trenantă, fără tendință de vindecare, cu toate tratamentele aplicate;
- tendința de proliferare a leziunii, tradusă prin ulcerarea suprafeței, accelerarea ritmului de creștere atât în suprafață, cât și în profunzime, apariția de muguri granulativi pe suprafață;
- pierderea elasticității, cu indurarea bazei și marginilor leziunii;
- fixarea leziunii pe planurile profunde, tendința de infiltrare a țesuturilor vecine;
- apariția durerii și tendinței de sângerare spontană.

Pe măsură ce tumora crește, formele clinice

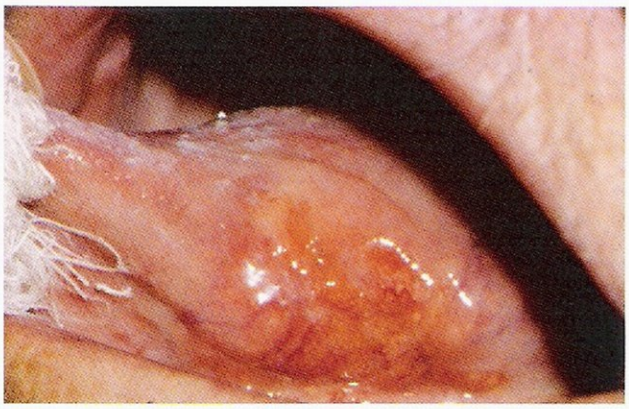


Figura 19. Carcinom cu formă de debut eritroplazică; se poate observa deformarea zonei produsă de tumora din profunzime.

Figura 20. Formă de debut leucoplazică de carcinom de planșeu.

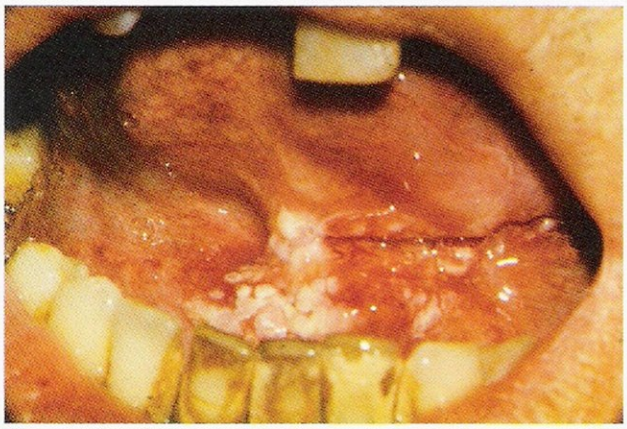


Figura 21. Carcinom de planșeu cu aspect de leucoplazie verucoasă înconjurat de zone eritroplazice.

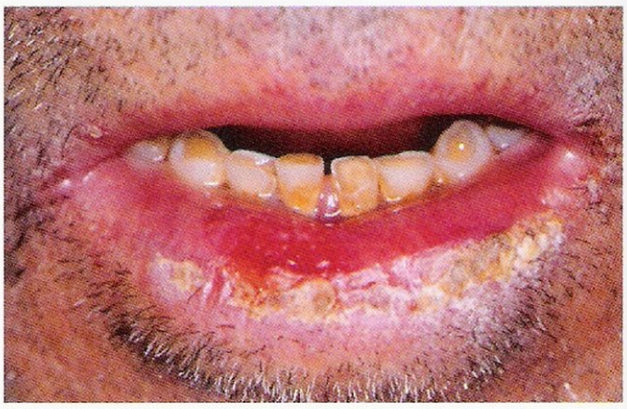


Figura 22. Carcinom de buză cu debut în suprafață sub forma unei leziuni eritroleucoplazice.

Figura 23. Carcinom de buză; forma ulcerativă; se poate observa tendința de rulare a marginilor și suprafața acoperită cu cruste hematice

Figura 24. Masă tumorală infiltrativă de limbă cu zone de ulcerație și zone de necroză; se poate observa suprainfectarea leziuni și eliminarea puroiului prin traiect fistulos.

de debut își pierd individualitatea, leziunile maligne avansate prezentând un aspect combinat ulcero-proliferativ, vegetant sau infiltrativ (Fig. 24). În formele avansate, necroza tisulară apare foarte frecvent ca urmare a tulburărilor de vascularizație, generând ulcerații întinse. Suprainfectarea țesutului tumoral necrozat modifică și mai mult aspectul leziunilor. Ele capătă un aspect murdar, prezentând pe suprafață depozite cenușii albicioase, fetide. Lipsa de igienă bucală observată la majoritatea bolnavilor cu carcinoame ale mucoasei orale agravează acest tablou clinic, iar traumatismele locale de origine dentară, protetică etc. pot da naștere frecvent la hemoragii.

V. Metode de diagnostic precoce al cancerului mucoase bucale

1. Examenul clinic

Datorită accesibilității cavității bucale, examenul clinic rămâne cel mai valabil instrument în diagnosticul timpuriu al cancerului de mucoasă. Buna cunoaștere a leziunilor cu potențial de malignizare, a formelor de debut de cancer, constituie cele mai eficiente arme de prevenire a carcinomului de mucoasă (2). Cu toate acestea, o serie de publicații a subliniat limitele acestui examen (64, 65). Aceste limite țin de:

- lipsa de vizibilitate a unor zone din cavitatea bucală
- unele forme foarte timpurii de carcinom sunt foarte asemănătoare cu leziunile benigne
- opinia diferită a examinatorilor în fața unor astfel de leziuni
- lipsa de experiență a altor examinatori.

Astfel, Sandler, încă din 1962 (66), a constatat că aproximativ 25% din leziunile maligne examinate păreau leziuni complet benigne. Mai mult, o serie de programe de depistare precoce a leziunilor premaligne (screening) au pus în evidență un număr mare de leziuni (5-15%) care necesitau un examen histopatologic, lucru dificil de realizat în practica curentă (67, 68, 69). De asemenea, o serie de leziuni sunt ținute sub o relativă supraveghere, fără să fie diagnosticate complet și corect (70). Toate aceste constatări explică faptul că mai mult de 50% din carcinoamele de mucoasă sunt diagnosticate în faze foarte avansate, făcând astfel imperativă necesitatea ameliorării unui diagnostic timpuriu.

2. Stomatoscopia

Introdusă în stomatologie de către Fasske și colab. 1958 (59), iar la noi în țară de către Valerian Popescu și Sturza 1968 (59), oferă avantajul unui examen foarte detaliat al leziunii cu ajutorul stomatoscopului (colposcop Hinselman adaptat pentru examenul mucoasei bucale). Prin mărirea de circa 20-30 de ori a leziunii și prin luminarea ei foarte puternică, se pot observa prin transparența mucoasei modificări de morfologie a leziunii sugestive pentru o eventuală tendință de malignizare. Se poate asocia cu coloratia intravitală a mucoasei. Cu toate avantajele sus-menționate, stomatoscopia a rămas destul de puțin răspândită, datorită unor limite care țin atât de metoda propriu-zisă, cât și de experiența examinatorului.

3. Citologia exfoliativă (Papanicolau)

Principiul metodei (71)

Folosește examenul produsului, rezultat prin raclarea superficială a leziunilor respective, etalat pe lama, fixat și colorat după diferite tehnici (Papanicolau, May-Grunvald-Giemsa etc.)

Frotiul obținut și colorat este examinat la microscop. Modificările celulare observate pot fi sau nu sugestive pentru diagnosticul de malignitate. Astfel de modificări care trădează caracterul neoplazic al leziunii sunt:

- ***modificări nucleare***: anizonucleoza, polimorfism nuclear, celule multinucleate, inegalități de culoare a nucleilor, cromatina dispusă anarhic, nuclei măriți de volum, prezența de mitoze atipice, modificări ale conturului nuclear, nucleoli măriți sau în număr crescut.
- ***modificări al morfologiei celulare*:** celule bizare cu diverse forme anormale, mergând până la monstruozități celulare, raport nucleo-citoplasmatic inversat, policromazie, anizocitoză, vacuolizări sau incluziuni citoplasmatice.

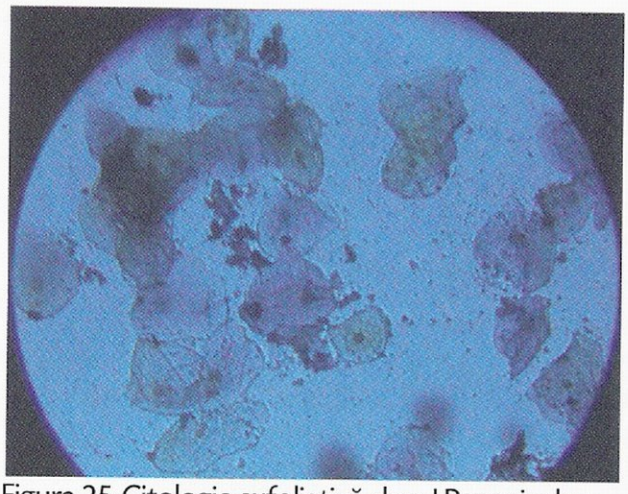


Figura 25. Citologie exfoliativă clasa I Papanicolau.

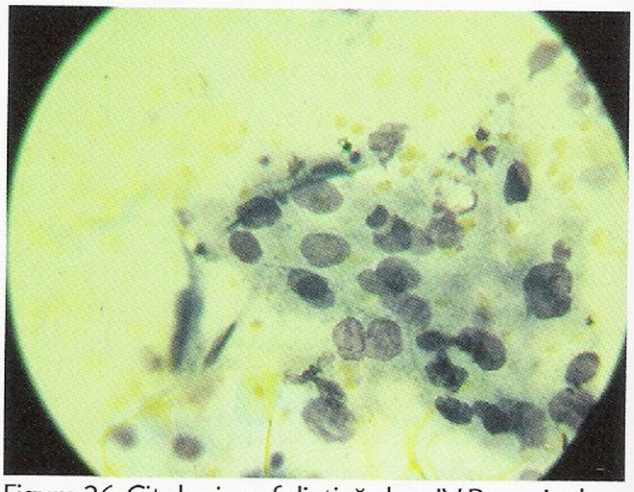


Figura 26. Citologie exfoliativă clasa IV Papanicolau.

Interpretarea frotiurilor după diferitele grade de modificări observate se poate încadra în cinci clase, după Papanicolau-Traut:

Clasa I – absența celulelor atipice (Fig. 25)

Clasa II – celule anormale, dar fără semne de malignitate (prezente în special celule inflamatorii)

Clasa III – celule cu atipii minore, sugestive, dar neconcludente pentru malignitate

Clasa IV – celule atipice izolate sau grupate, extrem de sugestive pentru malignitatea lor. Paralel pot apărea celule inflamatorii (Fig. 26)

Clasa V – celule atipice în număr mare, cu anomalii importante, prezentând un net caracter de malignitate.

Valoarea citologiei exfoliative în examenul leziunilor mucoasei bucale a fost o chestiune viu discutată în literatură. În timp, s-a dovedit că această metodă nu a avut același succes ca în cazul leziunilor de col uterin (72). Chiar în perioada când citologia exfoliativă se folosea pe scară largă, o serie de studii (73, 74) a semnalat un număr mare de rezultate fals negative (75, 76). Aceste erori se datorau ***limitelor inerente ale metodei***, care constau în: erori de tehnică, material insuficient, evaluare subiectivă sau erori în interpretarea rezultatelor (76, 77). Principala dificultate consta însă în numărul relativ redus de celule atipice, care trebuiau căutate într-o masă enormă de celule exfoliate de aspect normal (78). Metoda presupunea foarte multă muncă și pricepere din partea specialiștilor. Cu toate acestea, citologia exfoliativă clasică rămâne încă larg folosită în practica clinică. După experiența noastră, ***citologia exfoliativă este indicată numai în leziunile ulcerative sau ulcero-hiperkeratozice cronice ale mucoasei***, pentru a stabili caracterul lor general benign sau malign. Ea nu poate înlocui biopsia, ci doar o poate preceda în anumite situații.

Există situații, însă, în care citologia exfoliativă poate constitui un examen complementar de valoare în diagnosticul unor afecțiuni, cum ar fi pemfigusul vulgar sau afecțiunile virale ale mucoasei, cum este cazul stomatitei herpetice.

Toate impedimentele menționate mai sus au făcut ca citologia clasică să fie treptat înlocuită cu citologia prin periaj sau citologia în mediu lichid.

4. Citologia prin periaj (Brush cytology, citologia în mediu lichid)

Metoda are avantajul că furnizează mai mult material tisular, ameliorând astfel calitatea frotiurilor, comparativ cu metoda Papanicolau. Pentru prelevare se folosesc mici perii circulare aspre, cu diametrul sub 1 cm, cu care se freacă prin rotație suprafața leziunii. Peria va recolta material din toată grosimea epiteliului, abordând astfel toate straturile (79, 80). Materialul recoltat este cufundat în lichidul de fixare odată cu peria. Lichidul se centrifughează, iar produsul rezultat este etalat pe lamă și colorat. Examinarea lamelor se face fie prin metode optice clasice, fie printr-un sistem computerizat automat (analizor de imagine), programat special pentru o astfel de evaluare. Analizorul de imagine posedă o serie de repere specifice care, prin sumare, pot furniza un rezultat prognostic ce

poate departaja perfect o leziune normală de una displazică sau malignă (81). Un alt avantaj al metodei este că din materialul prelevat astfel se poate face o paletă largă de investigații, cum ar fi: examenul citomorfologic obișnuit, identificarea de HPV sau imunohistochimie. Date recente dau un procent de fiabilitate a diagnosticului (specificitate și sensibilitate) de 92-100% (82). Dată fiind noutatea metodei, aceste rezultate trebuie să fie verificate prin confirmări ulterioare.

5. Coloraţia vitală

Se bazează pe proprietatea unor coloranți de a se fixa selectiv pe anumite structuri tisulare sau celulare. Au fost folosite metodele cu soluția de Lugol, impregnarea cu Acrydin oranj, coloraţia cu albastru de toluidină (Richard 1963) (83).

Această din urmă metodă, preluată din ginecologie, unde servea pentru punerea în evidență a displaziilor colului uterin, a fost aplicată în stomatologie de Niebel 1964 și Shedd 1965 în același scop. Ea se bazează pe proprietatea albastrului de toluidină de a se fixa pe materialul nuclear (ADN), în special pe cel al celulelor canceroase. Intensitatea coloraţiei este proporțională cu densitatea și mărimea nucleilor pe unitatea de volum lezional. Astfel, leziunile benigne se colorează în albastru palid, iar culoarea dispare după ștergerea cu acid acetic 1%, în timp ce leziunile maligne se colorează albastru închis, culoarea nedispărând prin ștergere (Fig. 27 a, b, c). Ea se menține și după 24 de ore. Metoda este simplă, rapidă, are o bună acuratețe, delimitând net zonele suspecte din suprafața unor leziuni sau din zonele mai greu vizibile. Tehnica de folosire este următoarea: se aplică colorantul prin tamponarea leziunii. Pacientul clătește gura cu apă. Se șterge leziunea cu soluție de acid acetic 1%, apoi clătește din nou cu apă. Rezultatul se citește imediat.

Principala critică ce i s-a adus a fost legată de procentele uneori mari de rezultate fals pozitive, mai ales în cazul leziunilor inflamatorii ale mucoasei.

Opinia unanimă a tuturor specialiștilor este că acest test ***nu servește singur ca metodă de diagnostic***. Valoarea sa constă în faptul că semnalează examinatorului prezența unor zone înalt displazice sau malignizate pe suprafața unor leziuni întinse de mucoasă, orientând prelevarea biopsiei tocmai către aceste zone.

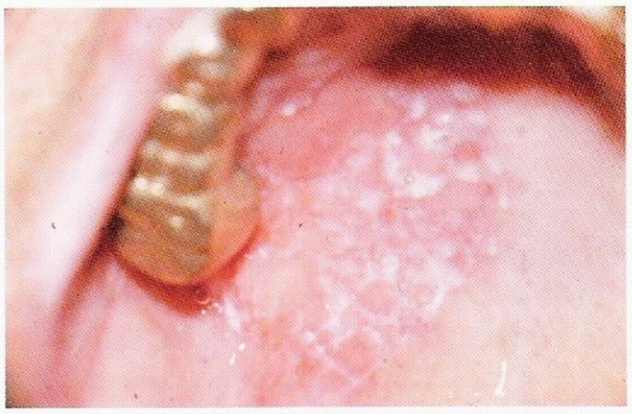


Figura 27a. Leucoplazie neomogenă de palat.

Figura 27b. Aceeași leziune cu coloraţie albastru de toluidină; se observă persistența coloraţiei după ștergerea cu soluție de acid acetic.

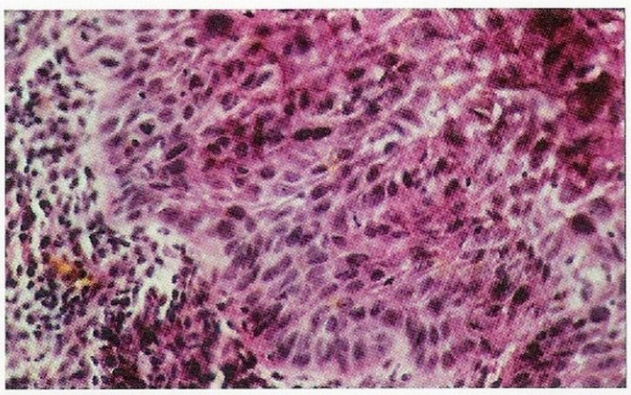


Figura 27c. Aceeași leziune; aspect histologic: carcinom " in situ " Ob X 20.

6. Examenul biopsic

Are ca obiect prelevarea de țesut lezional în vederea examenului histopatologic. Reprezintă cel mai sigur mijloc de diagnostic în cazul leziunilor de mucoasă. În cazul leziunilor de dimensiuni reduse este indicată ***excizia biopsică***; întreaga leziune este circumscrisă printr-o incizie în "felie de portocala" în limite de siguranță oncologică și îndepărtată.

În cazul leziunilor întinse cu aspect neomogen, polimorf, sediul optim de prelevare a fragmentului e bine să fie stabilit printr-o colorație intravitală prealabilă. Aceasta pune în evidență zonele cele mai suspecte. În cazul leziunilor multifocale sunt necesare biopsii multiple din zone diferite (63). Atunci când acest examen rămâne negativ, aprecierea clinică stabilește zona cea mai reprezentativă pentru prelevarea biopsiei. Fragmentul de mucoasă trebuie să fie suficient de mare pentru a putea fi orientat și a se obține secțiuni histologice complete, care să cuprindă atât epiteliul, cât și corionul. În cazul leziunilor ulcerative, este indicată prelevarea fragmentului din marginea ulcerației, el trebuind să cuprindă atât o zonă de ulcerație, cât și țesut indemn din vecinătate. Fragmentul trebuie prelevat cu instrumente foarte tăioase (foarfecă, bisturiu), incizia trebuie să fie netă, fără reveniri. O prelevare sau manipulare necorespunzătoare a fragmentului biopsic poate duce la dilacerarea mucoasei sau la "clivarea" epiteliului care se detașează de corion.

Nu este indicată prelevarea de biopsii în cabinetul stomatologic. Acest examen este preferabil să fie făcut în cadrul unor servicii specializate (secții de chirurgie buco-maxilo-facială etc.), întrucât prelevarea, prelucrarea fragmentului și examenul histopatologic cer atât un personal experimentat, cât și o strânsă colaborare cu alte specialități medicale (anatomie patologică, dermatologie etc.).

În prezent există opinia ca, în toate situațiile nesigure sau dificil de evaluat, preparatele să fie examinate de doi sau mai mulți specialiști, pentru a se obține o concluzie fiabilă.

VI. Markeri tumorali

Necesitatea unui diagnostic precoce, mai mult, stabilirea riscului degenerativ al leziunilor cu potențial de malignizare a preocupat permanent cercetarea științifică. Validarea unor analize cu caracter predictiv a pus în mișcare ample cercetări de biochimie, genetică, cinetică tisulară în ultimii 20 de ani. Treptat au fost descriși diverși markeri tisulari, cu valoare prognostică fiabilă pentru diferitele leziuni premaligne. Ei pot fi clasificați astfel (84):

I. Markeri de suprafață celulară

1. Carbohidrații – Antigenele grupelor sangvine ABH. Sunt glicoproteine de membrană care suferă modificări la celulele displazice sau maligne. Sunt puse în evidență cu ajutorul lectinelor vegetale sau a anticorpilor monoclonali. Au fost descriși markerii UEA, BSA și PNA, care apar modificați la trecerea de la displazie la malignitate. Aceste modificări nu sunt specifice numai pentru transformarea malignă.

2. Antigenele de histocompatibilitate – Aparținând sistemului HLA, pot fi modificate în leziunile displazice. Pierderea fracțiunii beta-2-microglobulinei de la nivelul grupărilor MHC cl. I este un astfel de exemplu (85).

3. Antigenele carcinomului spino-celular, apărute în cursul oncogenezei: SCC-Ag/Ta-4, SQM1-SQM1, MAb-k 984 etc. sunt asociate cu proliferarea carcinomului spino-celular.

4. Factorii și receptorii de creștere – EGF (epidermal growth factor) apare crescut în cazul leziunilor displazice și al carcinomului de mucoasă. Receptorii EGF normali au ca și corespondent oncogenele v-erb B, fiind similar cu C-erbB-2. Exprimarea excesivă a receptorilor v-erb B și C-erbB-2 prin amplificare genetică este observată în carcinoamele bine diferențiate.

II. Markerii endocelulari

Intracitoplasmatici

Între markerii endocelulari putem menționa:

- ***Citokeratinele*** – structura și tipul citokeratinelor diferă în funcție de tipurile de mucoasă (v. cap. II). În procesele displazice și în celulele maligne

tipul și dispoziția citokeratinelor se modifică (86).

- ***Proteinele legate de keratinizare***

Filagrina și involucrina prezintă o sinteză și o dispoziție anormală în celulele displazice și maligne.

- ***Proteinele desmozomale*** apar profund perturbate în procesele de invazie tumorală și metastazare.

Markerii nucleari

Investighează o serie de funcții și structuri nucleare extrem de importante în creșterea și diviziunea celulară. Dintre aceștia menționăm:

1. Markerii de proliferare celulară

Hiperproliferarea celulară este un eveniment ce apare timpuriu în cadrul displaziilor. Recent, studiul markerilor de proliferare a furnizat rezultate foarte încurajatoare privind evoluția leziunilor premaligne (87, 88, 89). Dintre markerii de proliferare celulară menționăm: PCNA, Mib-1 (Ki-67) și Ciclina D (Fig. 28 a și b). Ei au fost utilizați ca posibili indicatori ai anomaliilor genetice ce însoțesc premalignitatea și oncogeneza; detectează diferite proteine cu rol fundamental în diversele faze ale mitozei.

2. Aprecierea cantității de ADN (90)

Se face prin coloratia Feulgen și PAS, apoi preparatele se analizează cu un analizor de imagine (examenul citofotometric). Conținutul de ADN este un index extrem de fiabil în aprecierea riscului de malignizare a leziunilor premaligne. Conținutul de ADN nuclear (sau ploidie) se împarte în:

- Diploid (conținut nuclear normal)
- Tetraploid (cantitate dublă de ADN și număr de cromozomi)
- Aneuploid (o cantitate de ADN care nu este multiplu exact al conținutului diploid normal).

Evaluarea cantității de ADN este un marker prognostic extrem de fiabil privind evoluția leziunilor premaligne. Astfel, leziunile aneuploide prezintă un risc de malignizare de 80% pe un timp de urmărire mediu de 8 ani, față de cele diploide, care s-au malignizat doar în circa 3% din cazuri (91, 92). Mai mult, nu totdeauna leziunile aneuploide prezintă și aspecte displazice la microscopia optică. Leziunile aneuploide prezintă un prognostic prost, cu recidive locale și tendința de apariție multicentrică a noi leziuni (90, 92). Evaluarea cantității de ADN se poate face și prin citometrie de flux (flow cytometry), după disocierea și colorarea fragmentelor de țesut (93).

3. Evaluarea stării heterozigote

LOH (Lost of heterozygocy)

În oncogeneză apar încă de timpuriu modificări genetice progresive (neobservabile histologic) la nivelul a două situsuri cromozomiale specifice, 3p14 și 9p21. Cu cât pierderea de material genetic este mai mare la acest nivel, cu atât riscul de malignizare este mai crescut (94). Pierderea stării heterozigote este apreciată astfel:

- scăzută – atunci când nu se observă modificări genetice,
- mijlocie – atunci când există pierderi de material genetic pe brațele scurte ale cromozomilor 3 și 6 (3p și 9p)
- mare – atunci când apar pierderi genetice la nivelurile 3p și 9p însoțite de pierderi și la nivelul altor cromozomi (4q, 8p, 11q, 13q, 17p).

Leziunile cu pierderi genetice mari (3p și/sau 9p, precum și 4q, 8p, 11q sau 17p) prezintă un risc de malignizare de 33 de ori mai mare decât leziunile fără pierderi genetice (Fig. 29).

Leziunile cu risc major, evaluate și încadrate astfel cu ajutorul LOH, pot prezenta malignizări în mai mult de 50% din cazuri în timp de 5 ani, comparativ cu 2% în cazul leziunilor cu risc scăzut.

Prin aceste analize biogenetice s-a ajuns la câteva concluzii: leucoplaziile situate în zonele de risc major prezintă modificări genetice mult mai avansate decât cele observate histologic. Procentele de recidivă se explică prin faptul că, și la nivelul marginilor operatorii de siguranță, considerate clinic intacte sau indemne, apar astfel de modificări (84).

LOH se definește ca o pierdere de material din genom într-una din perechile de cromozomi (95). Aprecierea LOH se face cu ajutorul unor markeri numiți microsateliți (secvențe scurte ale ADN care se repetă în cadrul genomului). Metoda este foarte fiabilă și necesită foarte puțin material biologic (94).

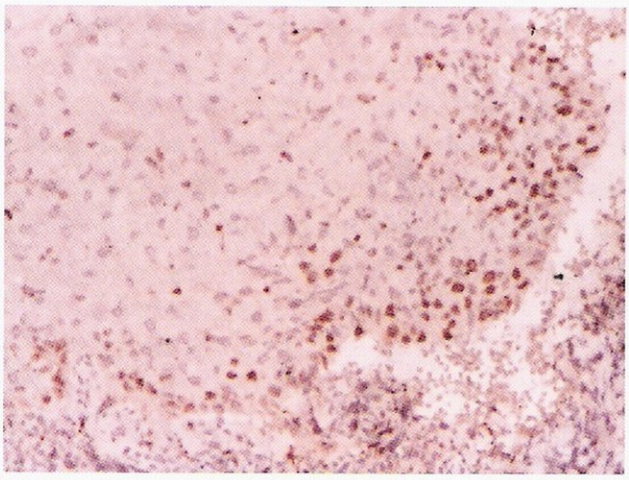


Figura 28 A. Markeri de proliferare celulară Ki67 în leziune displazică. Se observă activitate crescută pe grupuri celulare și celule izolate în stratul bazal și spinos.Ob.X20.

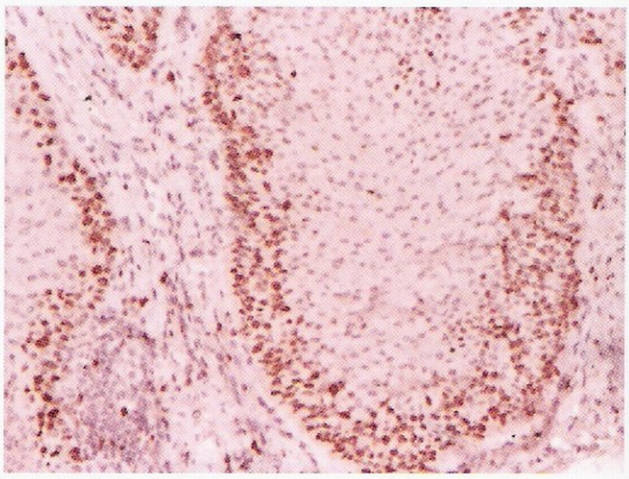


Figura 28 B. Intensă activitate mitotică pusă în evidență prin markerul Ki67 la nivelul unor grupuri întinse de celule în stratul bazal și spinos în leziune displazică. Ob.X10

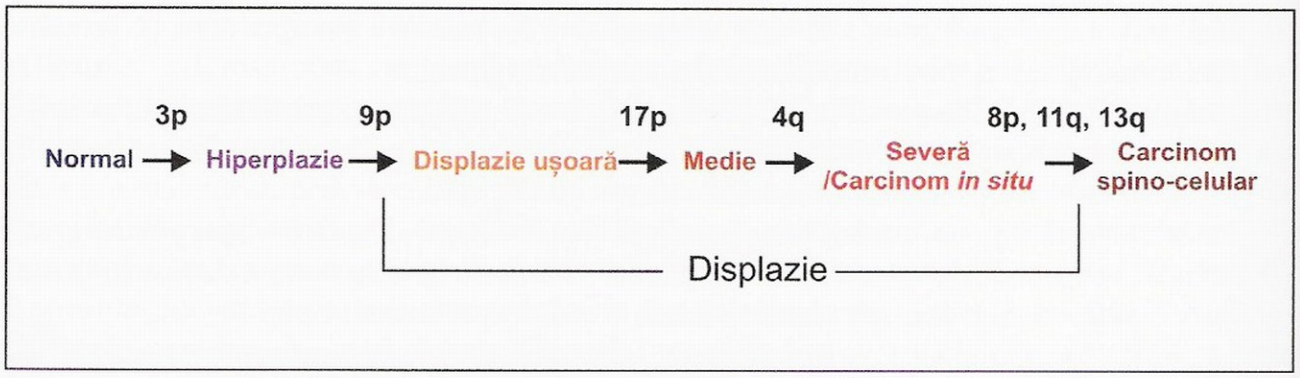


Figura 29. Evoluția genetică de la displazie la carcinom spino-celular, asociată cu modificările pe brațul p sau q al cromozomilor 3, 4, 8, 9, 11, 13 și 17. (Modificat după cotația 94).

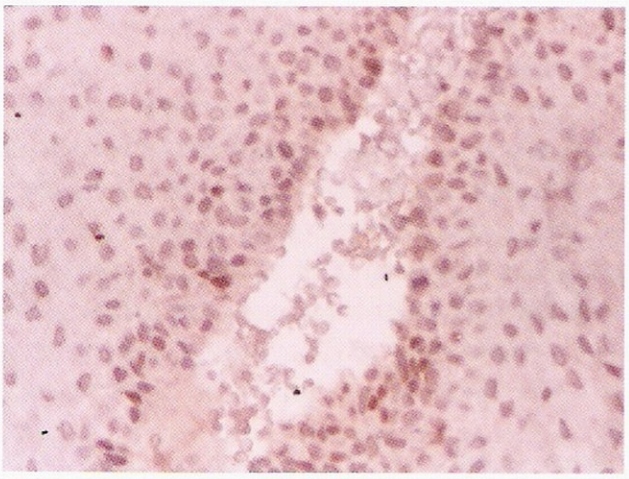


Figura 30. Markerii p53 prezenți în celule bazale și parabazale. Ob. X 20

4. P53

Face parte din genele supresoare ale malignității. Ea are un rol fundamental în stabilitatea genomului și în reglarea ciclului celular (96, 97). P53 poate bloca proliferarea celulară și poate induce apoptoza în celulele alterate genetic. De asemenea, poate inhiba angiogeneza, proces absolut indispensabil proliferării celulare (98, 99). Activitatea genei P53 este abolită în majoritatea tumorilor maligne umane (100) și a leziunilor premaligne ale mucoase bucale (101, 102). Prezența P53 în straturile suprabazale ale leziunilor premaligne este un marker cu caracter predictiv, fiabil, pentru o dezvoltare ulterioară a malignităților (103) (Fig. 30).

În afară de P53, și alte gene supresoare, cum ar fi Rb și p161NK4A pot fi inhibate în leziunile premaligne.

În rezumat, se poate afirma că expresia a 3-4 tipuri de biomarkeri este asociată cu un risc crescut de malignizare: creșterea prezenței P53 în stratul parabazal și LOH la nivelul cromozomilor 3p ori 9p. Combinarea sumată a acestor trei markeri are o valoare prognostică incomparabil mai mare în evaluarea riscului de malignitate decât luați individual. Astfel, pentru aprecierea gradului de risc de transformare a leziunilor cu potențial de malignizare, cel mai complex mod de investigare este coroboraea examenului histologic cu biomarkerii descriși mai sus (104).

5. Markerii de oncogeneză

Oncogenele apărute în acest proces vor genera oncoproteine modificate, implicate în căile și semnalele de creștere. Aceste oncoproteine vor putea servi ca markeri de oncogeneză. Ex.: grupul de gene Ras, implicate în căile de semnalizare intracitoplasmatice; grupul C-erbB-1 va funcționa ca pseudo-factor de creștere etc. Punerea în evidență a uneia sau mai multor oncogene servește astfel la evaluarea gradului de alterare tisulară în procesul de oncogeneză.

6. Regiunile de organizare nucleolară (AgNORs)

Sunt fragmente de ADN ribozomal cu funcție în transcrierea ARN-ului, perturbate ca activitate în timpul oncogenezei. Creșterea acestor markeri nucleari indică un prognostic evolutiv prost al leziunilor premaligne (105).

Bibliografie

1. Sentilhes C, Mercure J.-L. – „Les états précancereux de la muqueuse buccale", Revue d'Odonto-Stomatologie, 1982;11:229-236.

2. Marder M. Z. – „The Standard of Care for Oral Diagnosis as It Relates to Oral Cancer", Compendium for Continuing Education in Dentistry, June 1998;19:569-582.

3. Meyskens F. L. – „Biology and Intervention of the Premalignant Process", Cancer Bull 1991;43:475-480.

4. Boone C. W., Kelloff G. J., Steele V. – „Histopathology of the Premalignant Process", Cancer Bull 1991;43:481-484.

5. Cairns J. – „Cancer: Science and Society", W. H. Freeman, 1978.

6. Varmus H., Weinberg R. A. – „Genes and the Biology of Cancer", Scientific American Library, 1993.

7. Vogelstein B., Kinzler K. W. – „The Multistep Nature of Cancer", in Trends in Genetics, 1993;9:138-141.

8. Scully C. – „Oncogenes, onco-suppressors, carcinogenesis and oral cancer", Br Dent J 1992;173:53-59.

9. Feldman S. R., Yaar M. – „Oncogenes: the growth control genes", Arch Dermatol 1991;127:707-711.

10. Druker B. J., Mamon H. J., Roberts T. M. – „Oncogenes, growth factors, and signal transduction", N Engl J Med 1989;321:1383-1391.

11. Schwartz J. L. – „Biomarkers and Molecular Epidemiology and Chemoprevention of Oral Carcinogenesis", Crit Rev Oral Biol Med, 2000;11(1):92-122.

12. McClean P. – „The eukaryotic Cell Cycle and the Genetics of Cancer", online ed, 1997, www.ndsu.nodak.edu.

13. Studzinski G. P. – „Oncogenes, growth, and the cell cycle: an overview", Cell Tissue Kin 1989;22:405-424.

14. Weinberg R. – „L'apparition des cancers", Pour la Science, 1996;229:34-42.

15. Friend S. H., Dryja T. P., Weinberg R. A. – „Oncogenes and tumor-suppressing genes", N Engl J Med 1988;318:618-622.

16. Spandidos D. A., Anderson M. L. M. – „Oncogenes and onco-suppressor genes: their involvment in cancer", J Pathol 1989;157:1-10.

17. Weinberg R. A. – „Oncogenes, antioncogenes and the molecular bases of multistep carcinogenesis", Cancer Res 1989;49:3713-3721.

18. Levine A. J., Momand J., Finlay C. A. – „The p53 tumour suppressor gene", Nature 1991;351:453-456.

19. Hudson J. D., et al. – „A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity", J Exp Med 1999;190:1375-1382.

20. Hanahan D., Weinberg R. A. – „The Hallmarks of Cancer", Cell, 2000;100:57-70.

21. Casiglia J., Woo S.-B. – „A comprehensive review of oral cancer", Gen Dent, jan-feb 2001, p 72-81.

22. Zhang L., Rosin M. P. – „Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions?", J Oral Pathol Med 2001;30:513-20.

23. Ben Slama L. – „Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale", J Stomatol Chir maxillofac, 2001;102(2):77-108.

24. tovaru s. – „Patologie medicală stomatologică", Ed. Cerma, Bucuresti, 1999.

25. Axéll T., Pindborg J. J., Smith C. J., Waal I. van der, and an International Collaborative Group on Oral White Lesions – "Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, 18-21 May 1994", J Oral Pathol Med 1996;25:49-54.

26. W.H.O. – „The Global Consensus on Oral Medicine – Proceedings of the Fourth World Workshop on Oral Medicine", edited by Lockhart, P. B., Wray, D., Peterson, D. E., Greenberg, M. S., Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod, March 2007;103(1).

27. Neville B. W., Damm D. D., Allen C. M., Bouquot J. E. – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002.

28. Ries L. A. G., et al. – „SEER cancer statistics review 1973-97", National Cancer Institute, Bethesda, MD;2000.

29. Sankaranarayanan R. – „Oral cancer in India: An epidemiologic and clinical review", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;69;325-330.

30. Wright B. A., Wright J. M., Binnie W. H. (eds.) – „Oral Cancer: Clinical and Pathological Considerations", CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988.

31. Day G. L., et al. – „Racial differences in risk of oral and pharyngeal cancer: Alcohol, tobacco and other determinants", J Nat Cancer Inst 1993;85:465-473.

32. Greenberg R. S., et al. – „The relation of socioeconomic status to oral and pharyngeal cancer", Epidemiology 1991;2:194-200.

33. Goldstein A. M., Blot W. J., Greenberg R. S. – „Familial risk in oral and pharyngeal cancer", Oral Oncol Eur J Cancer 1994;30:319-322.

34. Curtis R. E., et al. – „Solid cancers after bone marrow transplantation", N Engl J Med 1997;336:897-904.

35. Demetrick D. J., et al. – „Human papillomavirus type 16 associated with oral squamous carcinoma in a cardiac transplant recipient", Cancer 1990;66:1726-1731.

36. Zbar B., et al. – „Regression of established oral tumors after intralesional injection of living BCG or BCG cell walls", Cancer 1979;43:1304-1307.

37. McLaughlin J. K., et al. – „Dietary factors in oral and pharyngeal cancer", J Nat Cancer Inst 1988;80:1237-1243.

38. Geerlings S. E., Statius van Eps L. W. – „Pathogenesis and consequences of Plummer-Vinson syndrome", Clin Investig 1992;70:629-630.

39. Silverman S., Greenspan Deborah, Meir Gorsky – „Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary

oral/oropharyngeal cancers", JADA, 1983;106:33-35.

40. Luce Daniele, et al. – „Alcohol and tobacco consumption in cancer of the mouth, pharynx, and larynx: a study of 316 female patients", Laryngoscope 1988;98:313-316.

41. Hollstein M., et al. – „Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines", Nucleic Acids Res 1994;22(S):3551-3555.

42. Van der Eb M. M., et al. – „Reverse smoking as a risk factor for palatal cancer: A cross-selectional study in rural Andhra Pradesh, India", Int J Cancer 1993;54:754-758.

43. Chen Y. K., et al. – „Primary oral squamous cell carcinoma: An analisys of 703 cases in southern Taiwan", Oral Oncol 1999;35:173-179.

44. Vigneswaran N., et al. – „Tobacco use and cancer", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;80:178-82.

45. Wray A., McGuirt W. – „Smokeless tobacco usage associated with oral carcinoma", Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119:929-933.

46. McCarthy Ph., Shklar G. – „Disease of the Oral Mucosa", II[nd] ed., Lea&Febiger, Philadelphia, 1980.

47. Scully C. – „Viruses and Oral Squamous Carcinoma", Oral Oncol, Eur J Cancer 1992;28B:57-59.

48. Premoli-De-Percoco G., Ramirez J. L., Galindo I. – „Correlation between HPV types associated with oral squamous cell carcinoma and cervico-vaginal cytology: An in situ hybridization study", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998;86:77-81.

49. Mao E.-J., et al. – „Human papillomaviruses and p53 mutations in normal, premalignant, and malignant oral epithelia", Int J Cancer 1996;69:152-158.

50. Zhang Z., et al. – „Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck", Cancer Epidemiol Biomark Prev 1999;8:1071-1078.

51. Marshall J. R., et al. – „Smoking, Alcohol, Dentition and Diet in the Epidemiology of Oral Cancer", Oral Oncol, Eur J Cancer 1992;28B:9-15.

52. Winn D. M., et al. – „Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer", Cancer Res 1991;51:3044-3047.

53. Naik Supritha, Christopher J. T., Scully C. – „Hydrogen peroxide tooth-whitening (bleaching): Review of safety in relation to possible carcinogenesis", Oral Oncol 2006;42:668-674.

54. Pogoda J. M., Preston-Martin S. – „Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles County Women (California, United States)", Cancer Causes Control 1996;7:458-463.

55. de Visscher J. G., van der Waal I. – „Etiology of cancer of the lip. A review", Int J Oral Maxillofac Surg 1998;27:199-203.

56. Shin D. M., et al. – „Sequential increase in proliferating cell nuclear antigen in head and neck tumorigenesis: a potential marker", J Natl Cancer Inst 1993;85:971-8.

57. Hays G. L., et al. – „Co-carcinogenesis and Field Cancerisation: Oral Lesions Offer First Signs", JADA, 1995;126:47-51.

58. Ben Slama L. – „Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale", J Stomatol Chir maxillofac, 2001;102(2):77-108.

59. țovaru s. – „Cancerul incipient al mucoasei bucale", Medicina modernă, 1997, vol. 4, nr. 9, p. 486-495.

60. Szpirglas H. – „Détection des cancers buccaux et conception actuelle des états précancereux", La Revue du practicien, Paris, 1995;45:831-837.

61. Williams J. Ll. – „Oral cancer and precancer: clinical features", Br Dent J 1990;168:13-17.

62. Mashberg A. – „Erythroplasia as leukoplakia in the diagnosis of early asimptomatic oral squamos carcinome", New Engl J of Med 1977;297:109-110.

63. Thomson P. J., Hamadah O. – „Cancerisation within the oral cavity: The use of 'field mapping biopsies' in clinical management", J Oral Oncol 2005, online ed.

64. Silverman S. Jr. – „Early diagnosis of oral cancer", Cancer, 1988;62:1796-9.

65. Shugars D. C., Patton L. L. – "Detecting, diagnosing, and preventing oral cancer", Nurse Pract 1997;22:105-10, 113-5.

66. Sandler H. – "Cytological screening for early mouth cancer", Cancer 1962;15:1119-24.

67. Burzynski N. J., et al. – "Evaluation of oral cancer screening", J Cancer Educ 1997;12:95-9.

68. Bouquot J. E. – "Common oral lesions found during a mass screening examination", JADA 1986;112:50-7.

69. Silverman S. – "Oral cancer", Semin Dermatol 1994;13:132-7.

70. Schnetler J. F. – "Oral cancer diagnosis and delays in referral", Br J Oral Maxillofac Surg 1992;30:210-3.

71. Vaillant J.-M. – "Dépistage et diagnostic des carcinomes épidermoïdes de la muqueuse buccale (CB). Que peut-on conclure aujourd'hui du rôle respectif du frottis cytologique et de la biopsie?", Bull Acad Natle Méd 1994;178:233-247.

72. Ogden G. R. – "The future role for oral exfoliative cytology - bleak or bright?" Oral Oncol 1997;33:2-4.

73. Folsom T. C., et al. – „Oral exfoliative study: review of the literature and report of a three-year study", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;33:61-74.

74. Shklar G., Cataldo E., Meyer I. – „Reliability of cytologic smear in diagnosis of oral cancer: a controlled study", Arch Otolaryngol 1970;91:158-60.

75. Dabelsteen E., Roed-Petersen B., Smith C. J., Pindborg J. J. – "The limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias", Br J Cancer 1971;25:21-4.

76. Folsom T. C., et al. – "Oral exfoliative study. Review of

the literature and report of a three-year study", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;33:61-74.

77. Diniz-Freitas M., et al. – "Applications of exfoliative cytology in the diagnosis of oral cancer", Med Oral 2004;9:355-61.

78. Koss L. G. – „The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy", JAMA 1989;261:737-43.

79. Payne N., Chilcott J., McGoogan E. – "Liquid-based cytology for cervical screening", Cytopathology 2000;11:469-70.

80. McGoogan E. – „Liquid-based cytology: the new screening test for cervical cancer control", J Fam Plann Reprod Health Care 2004;30:123-5.

81. Ogden G. R., Cowpe J. G., Wight A. J. – "Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment", J Oral Pathol Med 1997;26:201-5.

82. Burzynski N. J., Firriolo F. J., Butters J. M., Sorrell C. L. – "Evaluation of oral cancer screening", J Cancer Educ 1997;12:95-9.

83. Yokoo K., et al. – „Cell proliferation and tumour suppressor gene expression in iodine unstained area surrounding oral squamous cell carcinoma", Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:75-83.

Bibliografie markeri

84. Chimenos-Küstner E., Font-Costa I., López- López J. – „Oral cancer risk and molecular markers", Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:377-84.

85. Anil S., et al. – „Evaluation of serum β2-microglobulin in premalignant and malignant lesions of the oral cavity", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:750-2.

86. Hamakawa H., et al. – „Cytokeratin expression in squamous cell carcinoma of the lung and oral cavity", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;85:438-43.

87. Shin D. M., et al. – „Sequential increase in proliferating cell nuclear antigen in head and neck tumorigenesis: a potential marker", J Natl Cancer Inst 1993;85:971-8.

88. Huber M. H., Lippman S. M., Hong W. K. – „Chemoprevention of head and neck cancer", Sem Oncol 1994;3:366-75.

89. Silverman S., Gorsky M., Lozada F. – „Oral leukoplakia and malingnant transformation: a follow-up study of 257 patients", Cancer 1984;53:563-8.

90. Greenspan Deborah, and Jordan R. C. K. – „The White Lesion That Kills – Aneuploid Dysplastic Oral Leukoplakia", N Engl J Med 2004;350:1382-4.

91. Sudbø J., et al. – „DNA content as a Prognostic Marker in Patients with Oral Leucoplakia", N Engl J Med 2004;344:1270-1278.

92. Sudbø J., et al. – „The Influence of Resection and Aneuploidy on Mortality in Oral Leukoplakia", N Engl J Med 2004;350:1405-13.

93. Melchiorri Cinzia, et al. – „DNA ploidy analysis of squamous cell carcinomas of the oral and maxillofacial region", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;82:308-14.

94. Epstein J. B., Zhang L., Rosin Miriam – „Advances in the Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions", J Can Dent Assoc 2002;68(10):617-21.

95. Zhang L., Rosin M. P. – „Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions?", J Oral Pathol Med 2001;30:513-20.

96. Lane D. P. – „p53, guardian of the genome", Nature 1992;358:15-16.

97. Levine A. J. – „p53, the cellular gatekeeper for growth and division", Cell 1997;88:323-31.

98. Chiarugi V., Magnelli L., Gallo O. – „Cox-2, iNOS and p53 as play-makers of tumor angiogenesis", Int J Mol Med 1998;2:715-9.

99. Ambs S., Merrian W. G., Ogunfusika M. O. – „P53 and vascular endothelial growth factor regulate tumor growth of NOS2-expressing human carcinoma cells", Nat Med 1998;4:1371-6.

100. Greenblatt M. S., Bennet W. P., Hollstein M., et al. – „Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis", Cancer Res 1994;54:4855-78.

101. Kashiwazaki H., Tonoki H., Tada M., et al. – „High frequency of p53 mutations in human oral epithelial dysplasia and primary squamous cell carcinoma detected by yeast functional assay", Oncogene 1997;15:2667-74.

102. Kusama K., Okutsu S., Takeda A., et al. – „p53 gene alterations and p53 protein in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma", J Pathol 1996;179:415-21.

103. Cruz I., Napier S. S., van der Waal I., et al. – „Suprabasal p53 immunoexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland", J Clin Pathol 2002;55:98-104.

104. Lee J. J., et al. – „Predicting Cancer Development in Oral Leukoplakia: Ten Years of Translational Research", Clinical Cancer Research 2000;6:1702-1710.

105. Remmerbach T. W., et al. – „Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity", Anal Cell Pathol 2003;25(3):139-46.

Chemopreventia

Pentru reducerea incidenței cancerului de la nivelul capului și gâtului sunt necesare reducerea expunerii individuale la carcinogeni și diminuarea riscului persoanelor expuse prin folosirea substanțelor naturale sau sintetice pentru a întrerupe sau inversa carcinogeneza.

Chemopreventia este o metodă terapeutică farmacologică care utilizează agenți naturali sau sintetici pentru prevenirea sau limitarea creșterii unei tumori maligne sau pentru a evita producerea unor tumori secundare. Urmărește prevenirea malignităților multicentrice și a dezvoltării pe etape a cancerului.

Dacă dimensiunea și localizarea unei leziuni premaligne sau statusul medical al unui pacient impun o intervenție chirurgicală dificilă, folosirea suplimentelor antioxidante este considerată chemoprevenție în încercarea de a preveni progresia spre carcinom.(1)

Fumătorii care au în antecedente o tumoră malignă primară, adesea pot dezvolta tumori secundare ale cavității orale sau a zonelor vecine incluzând nasul, gâtul, corzile vocale, esofagul și căile respiratorii superioare. De asemenea, leziunile premaligne (leucoplazia) întinse ale cavității orale sunt o indicație a tratamentului chemopreventiv.

Chemopreventia este o arie importantă și plină de promisiuni în cercetările legate de cancer. In ciuda eforturilor mari de cercetare și dezvoltare avizarea practică unui agent chemopreventiv decurge foarte greu. Factorul critic în acestă privință este definirea și apoi demonstrarea beneficiului clinic. Astfel, studiile de chemoprevenție sunt de lungă durată, extinse și costisitoare pentru centrele de cercetare academice și producătorii farmaceutici, ceea ce limitează numărul substanțelor care pot fi studiate. In prezent studiile se concentrează pe elaborarea unor strategii chemopreventive care nu se bazează pe malignitate "în sine", ci pe tratamentul bolii progresive a carciongenezei, ca o măsură cu beneficiu clinic. Astfel, un deziderat important al studiilor clinice de chemoprevenție este blocarea progresiei leziunilor premaligne, displazice către malignizare.

1. Inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2 (COX2)

Există două izoforme de ciclooxigenază COX1 și COX2.

COX1 este prezentă în cele mai multe țesuturi și mediază sinteza de prostaglandine necesare pentru funcțiile fiziologice normale. COX2 nu se găsește in majoritatea țesuturilor dar poate fi indusă de factorii implicați în carcinogeneza de la nivelul capului și gâtului precum oncogenele, factorii de creștere, citokinele și carcinogenii din tutun.(2) COX2 este enzima cheie responsabilă de

sinteza prostaglandinelor din acidul arahidonic.

Exprimarea în exces a genei pentru COX2 este un eveniment implicat în stadiile inițiale ale carcinogenezei de colon (3) prin stimularea proliferării celulare, inhibarea apoptozei celulelor displazice și creșterea potențialului metastatic(4). Colecoxidul este un inhibitor selectiv al COX2, care nu influențează constituirea enzimei COX1 și are un grad de toxicitate mai redus decât inhibitorii tradiționali ai COX. Este folosit ca adjuvant în tratamentului standard al polipozei adenomatoase familiale. Acesta este o afecțiune cu debut în adolescență și se caracterizează prin apariția de numeroși polipi colorectali care se malignizeaza în jurul vârstei de 50 de ani. (3)

Studiile efectuate în 2006 pe modele animale demonstrează că administrarea orală a Colecoxidului în stadiul de leziuni premaligne (induse experimental prin aplicarea locală de DMBA pe mucoasa jugală a hamsterilor) întârzie semnificativ progresia spre cancerul oral, prin amânarea debutului leziunilor induse și inhibarea creșterii tumorale.(4) Colecoxidul are efecte adverse toxice sistemice care pot fi evitate prin folosirea topică în amestec cu un polimer.

2. Retinoizii

De-a lungul timpului, studii științifice și clinice au indicat un potențial rol al retinoizilor clasici în chemoprevenție. Astfel, în 1994 un tratament cu acidul 13 cis retinoic (1–2 mg/kg/zi) timp de 3 luni s-a demonstrat a fi mai eficient decât placebo în reducerea leucoplaziei orale, într-un studiu randomizat dublu orb. (5) Totuși, conceptul de chemoprevenție se bazează pe studii preclinice în care retinoizii inhibă carcinogeneza epitelială.(6) In 2006, prin studii de fază III riguros conduse de Khuri et al., s-a demonstrat că isoretinoid în doze mici, nu este eficient în reducerea incidenței unei a doua tumori primare sau în creșterea ratei de supraviețuire a pacienților cu carcinom spinocelular la nivelul capului și gâtului. (7)

Retinoizii sunt derivați sintetici și naturali ai vitaminei A care reglează funcții biologice esențiale. Retinoizii activează transcripția legându-se de receptorii nucleari. S-a demonstrat recent că alți noi retinoizi sintetici incluzând agoniștii selectivi ai RXR numiți "rexinoizi" ar putea fi utilizați în cancerul pulmonar cu celule " non – small-cell "(8).

Studiile de laborator privind acțiunea retinoizilor pe țesuturile normale și neoplazice care au comunicat o rată importantă de succese terapeutice, nu au avut aceleași rezultate și în studiile clinice efectuate ulterior.

S-a descoperit că expresia receptorului β al acidului retinoic (RARβ) este inhibată în carcinogeneza epitelială, ceea ce a dus la ipoteza că RARβ acționează ca un supresor tumoral care este parțial responsabil de activitatea clinică limitată a retinoizilor clasici. In leziunile premaligne prin tratamentul cu isotretinoin se reface expresia RARβ, acesta fiind urmată de un răspuns clinic benefic. Astfel, RARβ are un rol direct ca mediator al răspunsului retinoid și ca biomarker al chemopreventiei clinice.(6)

3. Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM)

Cancerul mamar este cea mai des întâlnită neoplazie la femei. Este o afecțiune complexă produsă prin interacțiunea factorilor de mediu, hormonali și stilul de viață cu individualitatea genomică. Agenții chemopreventivi utilizați sunt modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM). Tamoxifenul face parte din prima generație de SERM având acțiune de blocare a receptorilor estrogenici. Raloxifenul face parte din a doua generație de SERM cu efecte agoniste pe endometru și folosit în prevenirea și tratamentul osteoporozei.(9)

4. Antioxidanții: beta carotenul și vitamina E

Deși suplimentele antioxidante au fost utilizate intensiv, acestea nu au o rată de succes sigură și nu au rezultate pe termen lung.

Vitamina E (tocopherolul) are funcții protective la nivelul epidermului reducând răspunsul pielii la expunerea acută și cronică la ultraviolete, imunosupresia și fotocarcinogeneza. γ tocopherolul (γ toc) este abundent în dietă, iar α-tocophe-

rolul(α-toc) se găsește în țesuturi. Deși inițial s-au studiat efectele chemopreventive ale α-toc, recent s-a demonstrat că γ -Toc are proprietăți superioare antiinflamatoare prin inhibarea directă a COX2.(10)

Beta-carotenul este un carotenoid care se găsește in legumele verzi, portocalii sau galbene. Câteva studii clinice au demonstrat că tratamentul leucoplaziei orale numai cu suplimente de beta-carotene este asociat cu o ameliorare clinică care variază între 14.8% până la 71%. Nu au apărut efecte adverse la acești pacienți, dar există puține informații despre recidivele leziunilor la întreruperea tratamentului. (1)

5. Alte substanțe cu potențial chemopreventiv

Utilizarea aspirinei este asociată cu reducerea riscului cancerului la nivelului capului și gâtului. Efectul este mai pronunțat pentru pacienții cu expunere redusă sau moderată la factorii carcinogenetici (tutun și alcool). (11)

Resveratrolul este un antioxidant cu structură polifenolică care există în struguri, alune și vinul roșu. S-au făcut studii pentru a evalua potențialul chemopreventiv al resveratrolului în mai multe tipuri de cancer (prostată, piele, ficat și mucoasa orală), cu rezultate promițătoare, dar sunt încă la început.(12)

Acidul B salvianolic este un medicament tradițional chinezesc care se extrage din rădăcinile unei plante Salvia miltiorrhiza. S-au făcut studii pe hamsteri cărora li s-a indus carcinogeneza orală prin DMBA și s-a demonstrat efectul inhibitor împotriva transformării leziunilor premaligne și inhibarea angiogenezei. (13)

Există studii care au folosit diverse combinații de agenți chemopreventivi. Astfel au fost administrate suplimente antioxidante (30 mg beta carotene, 1000 mg ascorbic acid si 800 UI alpha tocopherol) unui lot de 79 pacienți cu leucoplazie orală, observându-se o ameliorare în 55.7% din cazuri, în special la cei care au redus fumatul și consumul de alcool. (14)

Concluzii:

Studiile clinice pentru chemopreventie au prezentat rezultate slabe pentru monoterapia cu doze mici de retinoizi. Sunt în desfășurare studii care testează doze mari de retinoizi în combinație cu alte metode terapeutice adjuvante pentru carcinomul mucoasei orale.

Nu este eficientă intervenția cu un singur agent chemopreventiv. Totuși întreruperea fumatului este o metodă obligatorie pentru prevenirea leziunilor premaligne și unei a doua tumori primare.

Bibliografie:

(1) Oral Cancer Background Papers, http://www.oralcancerfoundation.org/cdc/

(2) Lin, D., Subbaramaiah, K., Shah, J., Dannenberg, A., Boyle, J. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. Head and Neck. Aug 2002. 24(8):792-9.

(3) Michael B. Sporn, Nanjoo Suh.Chemoprevention of cancer-Retinoic acid. Carcinogenesis, Vol.21, No.3, 525-530, March 2004

(4) Lining Feng, Ph.D, MD and Zhi Wang, Chemopreventive Effect of Celecoxib in Oral Pre-cancers and Cancers, Laryngoscope. 2006 October; 116(10): 1842–1845

(5)Hong, W. Et al. 13-cis- Retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. N. Engl. J. Med., 315:1501–1505, 1986

(6) Sarah J. Freemantle, Konstantin H. Dragnev, Ethan Dmitrovsky,The Retinoic Acid Paradox in Cancer Chemoprevention, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 98, No. 7, April 5, 2006

(7) Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, Kim ES, Cooper JS, Benner SE, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. J Natl Cancer Inst 2006 ; 98 : 441 – 50.

(8) Dragnev KH, Petty WJ, Shah S, Biddle A, Desai NB, Memoli V, et al. Bexarotene and erlotinib for aerodigestive tract cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8757 – 64.

(9)Sandhya Pruthi; Kathleen R Brandt; Amy C Degnim; Matthew P Goetz; et al A Multidisciplinary Approach to the Management of Breast Cancer, Part 1: Prevention and diagnosis.Mayo Clinic Proceedings; Aug 2007; 82, 8

(10) Raymond L. Konger , A New Wrinkle on Topical Vitamin E and Photo-inflammation: Mechanistic Studies of a Hydrophilic γ-Tocopherol Derivative Compared with α-Tocopherol, Journal of Investigative Dermatology (2006) 126, 1447–1449. doi:10.1038/sj.jid.5700308

(11) Jayaprakash V, Rigual NR, Moysich KB, Loree TR, Nasca MA, Menezes RJ, Reid ME Chemoprevention of head and neck cancer with aspirin: a case-control study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Nov; 132 (11):1231-6..

(12) Moammir H. Azizi, Raj Kumar,Nihal Ahmad; Cancer chemoprevention by resveratrol: In vitro and in vivo studies and the underlying mechanisms (Review) International Journal of Oncology 23: 17-28, 2003.

(13) Zeng-Tong Zhou, Ya Yangy and Jian-Ping Ge: The preventive effect of salvianolic acid B on malignant transformation of DMBA-induced oral premalignant lesion in hamsters Carcinogenesis vol.27 no.4 pp.826--832, 2006

(14) Barth TJ, et al. Redifferentiation of oral dysplastic mucosa by the application of the antioxidants beta carotene, alpha-tocopherol and vitamin C. Int J Vit and Nutr Res. 1997;67:368-376.

Lichenul plan bucal

Lichenul plan bucal este o dermatoză cutaneo-mucoasă de natură necunoscută, care poate apărea și ca o afecțiune independentă a mucoasei bucale. 22-60% din pacienții cu lichen plan cutanat prezintă și leziuni bucale, iar 5-44% din pacienții cu leziuni bucale prezintă și erupții cutanate asociate (1, 2).

Incidența lichenului plan în rândul populației este apreciată la 0,5-2,5%, după diferite statistici (3). Afecțiunea interesează ceva mai mult sexul feminin, apare mai des în a 4-a, a 5-a, a 6-a decadă de viață (2, 4). Prezintă un curs cronic cu pusee de acutizare și remisiuni, iar tratamentul este nesatisfăcător. Spre deosebire de lichenul plan cutanat, cazurile de vindecare completă sunt rare, prezentând și un potențial de malignizare, apreciat între 0,52% și 2%. Este considerat o stare premalignă (35).

Etiologie și patogenie

Evenimentul primar patologic în lichenul plan este ***alterarea vacuolară sau hidropică a celulelor bazale.*** Această afectare pare a fi rezultatul unui proces imun mediat celular, în care sunt implicate celulele Langerhans, macrofagele și celulele T.

Debutul afecțiunii este produs de modificarea configurației antigenice a celulelor bazale, însoțită de o secreție anormală de citokine; ca urmare, ele sunt agresate și induse în apoptoză de către celulele T citotoxice activate.

Modificarea celulelor bazale poate fi produsă de multiple ***cauze endogene***, în mare măsură necunoscute, care vor declanșa o reacție autoimună. Natura autoimună a lichenului plan este susținută de o serie de argumente:

- Predominanța la sexul feminin
- Debut la vârsta adultă
- Curs cronic
- Asocierea cu alte afecțiuni autoimune
- Prezența de clone celulare T autocitotoxice (5, 6, 7).

În același timp, însă, celulele bazale pot fi modificate și de multiple ***cauze exogene*** ca: medicamente, alergene de contact, traumatisme mecanice sau virusuri, care duc la modificarea unor proteine de structură (HSP – heet shock proteins), celulele devenind autoantigene. Toți acești factori, care rămân în mare măsură necunoscuți, vor modifica metabolismul celulelor bazale, alterând grupările MHC cl. I și activând grupările MHC cl. II.

- Grupările MHC cl. I vor activa celulele T CD8+ citotoxice, care vor distruge prin apoptoză celulele bazale.
- Grupările MHC cl. II vor prezenta antigene celulelor T CD4+, care vor deveni activate, secretând o cantitate însemnată de citokine: Il-2, IFNγ (8, 9).

Celulele Langerhans, prezente în număr crescut în lichenul plan, pot capta la rândul lor o serie de antigene, sosite atât pe cale locală, cât și pe cale generală, și le vor prezenta acelorași celule T CD4+, prin intermediul grupărilor MHC cl. II. Ele vor deveni astfel celule activate, secretând Il-2 și IFNγ. Secreția de citokine de către celulele T helper va avea două efecte:

- Expansiune clonală și activarea a noi contingente de celule T citotoxice, care vor agrava leziunea inițială.
- Apariția de grupări MHC cl. II pe suprafața keratinocitelor, care, la rândul lor, le vor face și mai vulnerabile (10, 11).

Succesiunea evenimentelor ar fi următoarea: keratinocitele sau celulele Langerhans activate prezintă antigene prin grupările MHC cl. II celulelor T helper, care, activate la rândul lor, secretă o cantitate mare de Il-2 și IFNγ, celulele T CD8+ citotoxice putând fi astfel activate prin două mecanisme :

- prin grupările MHC cl. I activate
- prin secreția de citokine produse de celulele T helper.

Astfel, vor apărea celule T citotoxice care vor prolifera și vor agresa în număr tot mai crescut celulele bazale. Mai mult, producția de IFNγ va modifica permanent keratinocitele, prin apariția grupărilor MHC cl. II pe suprafață, întreținând ast-

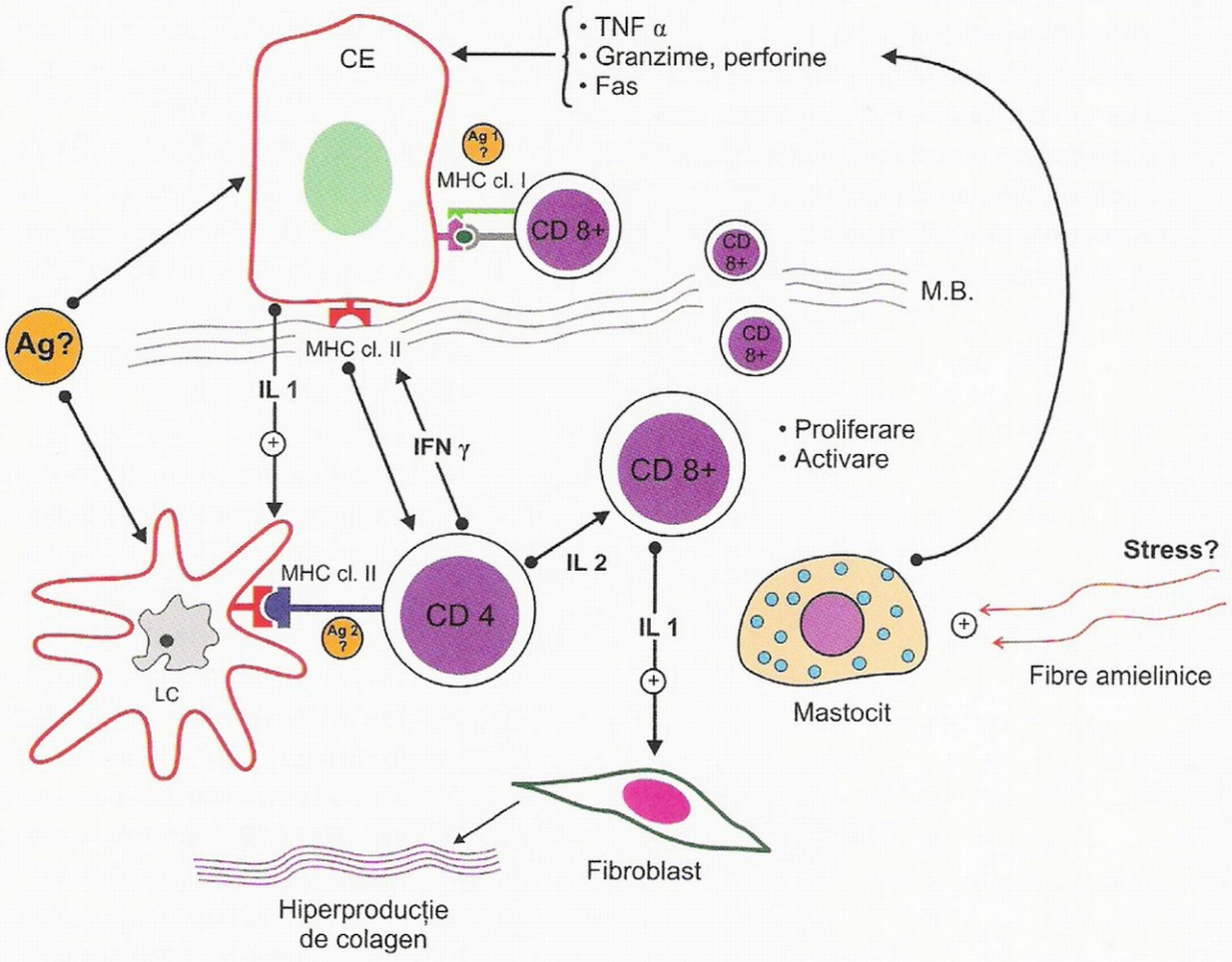


Figura 1. Reprezentare simplificată a mecanismului fiziopatologic în lichenul plan bucal. Ag: antigen necunoscut, LC: celulă Langerhans, CE: celulă epitelială, CD4+: celulă T-helper activată, CD8+: celulă T citotoxică și clonă celulară ce agresează celulele bazale, trecând prin membrana bazală (M.B.). Stresul poate influența evoluția bolii prin legătura sistem nervos-mastocit.

fel ciclul patologic în lichenul plan (12, 13).

Substanțele chemotactice secretate concomitent de celulele T activate vor atrage, în plus, mastocitele în sediile lezionale. Acestea vor degranula, eliberând, pe de o parte, cantități suplimentare de TNFα și secreția de noi factori chemotactici. În plus, enzimele proteolitice eliberate de mastocite vor produce distrugeri ale membranei bazale, prin care noi celule T citotoxice vor putea pătrunde în epiteliu. Secreția de Il-1 de către celulele epiteliale activate va atrage mai mult celulele CD8+ spre epiteliu, contribuind astfel la perpetuarea cercului vicios lezional.

Notă: celulele T citotoxice pot declanșa apoptoza celulelor bazale în lichen plan prin următoarele mecanisme:

- secreția de TNFα, care se fixează pe membrana keratinocitelor
- activarea receptorilor de apoptoză
- secreția de enzime proteolitice (granzime), introduse endocelular prin perforine.

În rezumat, fiziopatologia leziunilor de lichen plan gravitează în jurul a trei grupuri de celule:

- keratinocitele și celulele Langerhans activate de către multiple antigene, până în prezent insuficient cunoscute, ce le vor exprima pe suprafață grupări MHC cl. II plus fragmente antigenice.
- celulele T helper CD4+, situate din abundență în corion (14, 15)
- celulele T citotoxice CD8+, situate în epiteliu, în jurul celulelor agresate (16, 17).

O reprezentare schematică a mecanismelor fiziopatologice în lichenul plan este ilustrată în fig. 1.

Deși există progrese notabile în elucidarea mecanismului fiziopatologic al lichenului plan, etiologia sa rămâne în mare parte necunoscută. S-au stabilit câteva grupe mari de factori cauzali, sau mai bine spus asocieri cu afecțiuni generale sau factori predispozanți de altă natură.

Astfel, putem deosebi:

a) ***Reacții lichenoide ca răspuns la materialele dentare sau iritații de diverse naturi (Reacții lichenoide de contact)*** (aliaje de punți, amalgame, compozite, galvanism etc.), considerate mai mult ca o reacție imunitară locală asemănătoare hipersensibilității de contact (18, 19, 20, 21).

b) ***Erupții lichenoide mucoase și cutanate, după medicamente*** – există o lungă lista de medicamente sau substanțe chimice generatoare de reacții lichenoide, dintre care se pot enumera: antimalaricele de sinteză, sărurile de aur, beta-blocantele, antiinflamatoriile nesteroide, metil dopa revelatorii pentru fotografii etc. Recunoașterea unor astfel de reacții este importantă, dată fiind reversibilitatea lor după eliminarea substanței cauzale (22, 23).

c) ***Erupții de lichen în boala de "Grefa contra primitor" (G.V.H.R.)*** – erupții lichenoide importante, cutanate și mucoase, au fost observate la peste 30% din pacienții cu grefe reușite de măduvă osoasă proaspată. La acești pacienți cu imunosupresie medicamentoasă celulele imunitare active ale grefonului pot induce leziuni perfect asemănătoare clinic și histologic cu cele din lichenul plan idiopatic (24). Leziunile au de cele mai multe ori un caracter acut și reacționează prost la tratament.

d) ***Lichenul plan asociat cu diverse afecțiuni generale:***

- ***Asocierea cu diabetul biochimic sau manifest (Sindrom Grinspan)*** este un fapt bine cunoscut. Procentul de asociere este valabil între 10-60%. Starea generală, gradul de compensare al maladiei influențează și evoluția locală a leziunilor (25, 26).
- ***Asocierea cu hepatopatiile cronice*** a fost comunicată într-un procent de circa 13-20% din cazuri, după diferite statistici, în funcție de ariile geografice și de populația studiată. Este o formă de lichen plan rebelă la tratament, gravitatea sa fiind direct proporțională cu gradul de alterare a stării generale (27, 28, 29).
- ***Asocierea cu alte afecțiuni autoimune*** (lupus eritematos, pemfigoid, colită ulcerativă) (24).

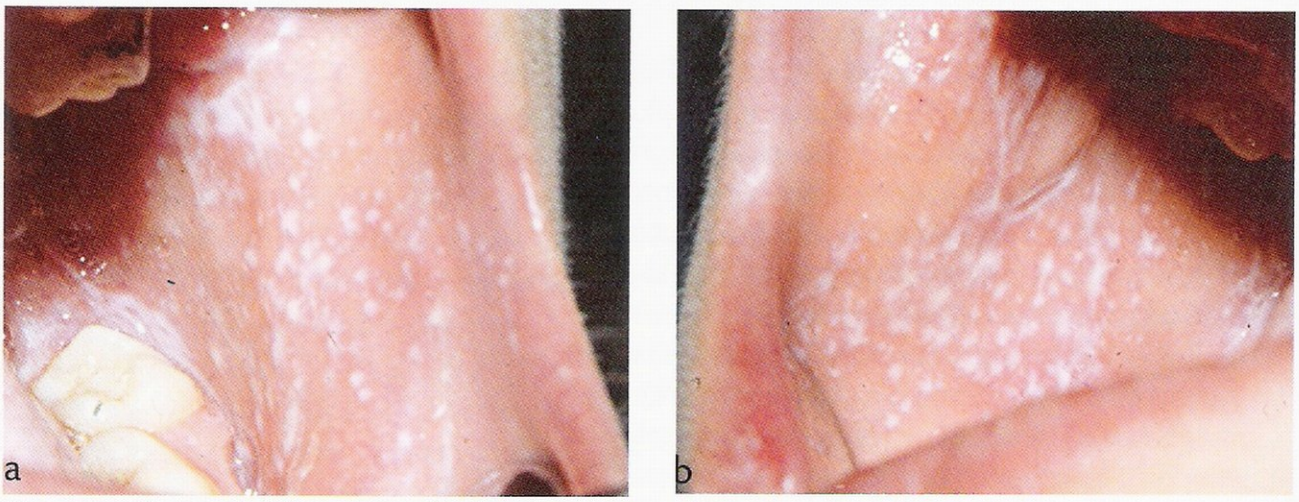


Figura 2 a si b. Papule lichenoide multiple izolate și cu tendință de confluare în rețele.

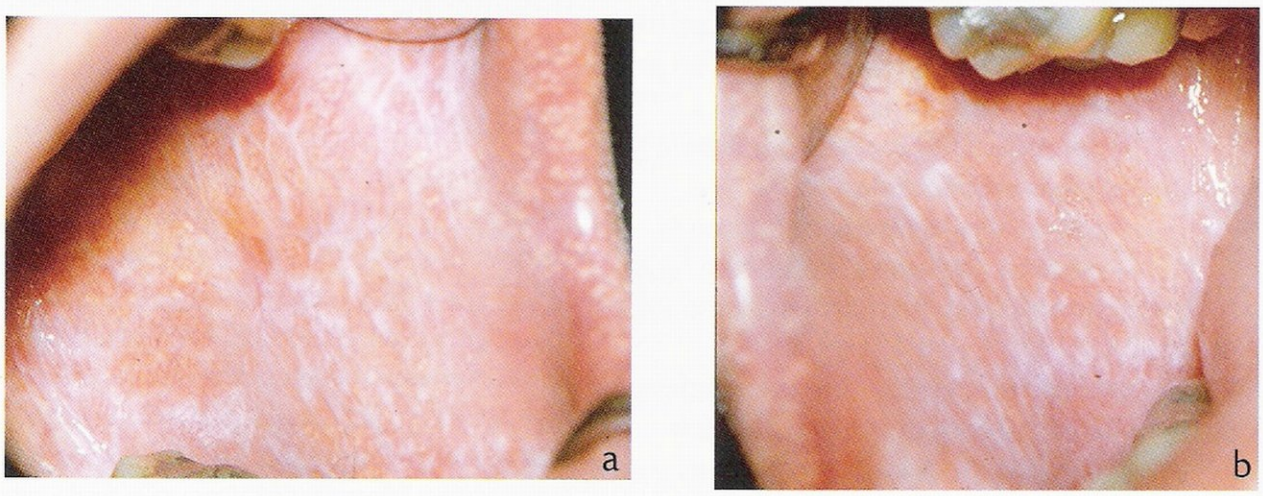


Figura 3a și b. Leziuni lichenoide în rețea jugal bilateral.

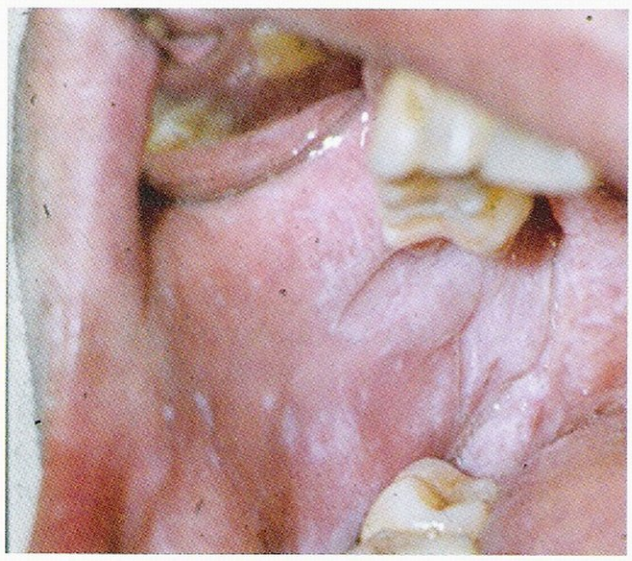


Figura 4. Rețele lichenoide dense confluând în placarde.

e) ***Lichenul plan idiopatic*** – este cel mai des întâlnit. De cele mai multe ori, cauzele lichenului plan bucal rămân necunoscute. Deseori, în etiologia sa au fost incriminate ***stress-ul intens*** sau șocuri emoționale puternice (30). Leziunile bucale sunt asemănătoare sau chiar identice cu cele din alte tipuri de lichen plan. Nefiind legat aparent de nici un factor decelabil, nici tratamentul său nu este satisfăcător.

Aspectul clinic

a) ***Leziunile cutanate*** apar sub forma unor papule poligonale, mici, turtite, de culoare roz-violacee sau brune, care după dispariție pot lăsa zone pigmentate. Erupțiile interesează mai mult zonele flexoare ale membrelor și trunchiului.

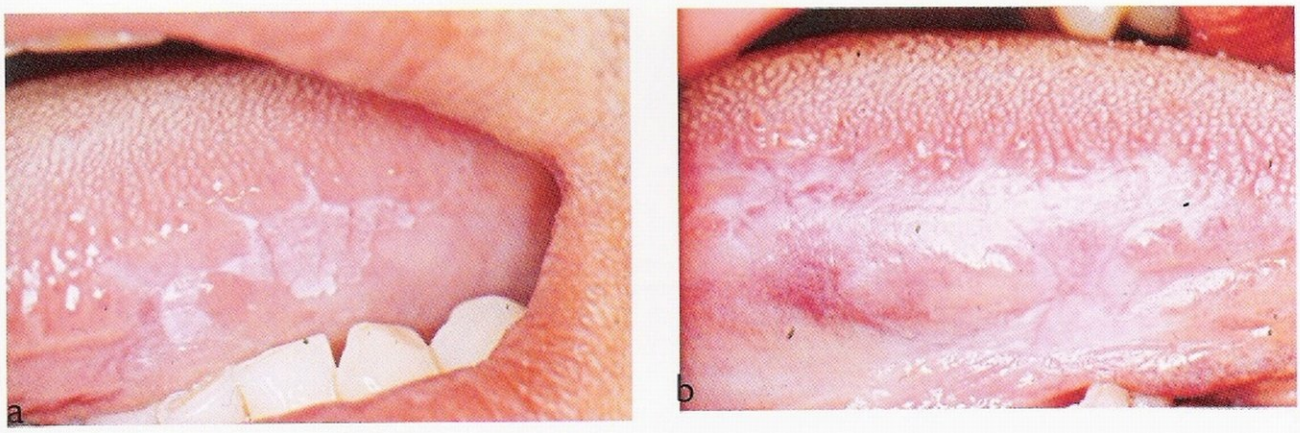


Figura 5 a și b. Leziuni lichenoide în placard keratozic lingual bilateral.

Figura 6. Leziuni în placard ce distrug rețeaua papilară la nivelul feței dorsale a limbii.

b) ***Leziunile bucale*** prezintă forme clinice multiple, polimorfe, rezultate din asocierea unor leziuni elementare. Câteva studii clinice considerate „clasice" au sistematizat aceste leziuni (1, 31). Andreasen 1968 a propus o clasificare analitică foarte cuprinzătoare, care grupează leziunile de lichen plan bucal astfel(1):

1. ***Leziuni keratozice***

• ***Papule***: se prezintă ca mici proeminențe keratozice, reliefate, albe, de 1-2 mm diametru, diseminate sau grupate în rețele sau plăci. Pot exista ca atare sau apar în vecinătatea altor leziuni (Fig. 2 a și b).

• ***Rețele*** (forma reticulară) – apar ca striații keratozice liniare sau ramificate, dispuse în rețele ce amintesc un aspect de dantelă. Aceste rețele pot fi mai laxe sau mai dense (Fig. 3 a și b), dispuse linear/ramificat, inelare sau confluând în placarde. Uneori, leziunile reticulare iau naștere din fuzionarea unor papule dense. Leziunile astfel formate capătă un aspect reticular-papular reliefat, pe un fond de mucoasă normală. Uneori, leziunile reticulare sunt fine, dense, șterse, nereliefate, ocupând suprafețe întinse de mucoasă. Este aspectul tipic de lichen plan medicamentos.

• ***Placarde*** (sau plăci) – se prezintă sub forma unor zone keratozice de întindere variabilă, albe, sidefii, cu suprafața netedă sau rugoasă, ușor reliefate sau plate. Pot rezulta din confruntarea unor papule sau rețele foarte dense pe unitatea de suprafață (Fig. 4). Deseori sunt foarte asemănătoare cu leucoplaziile, dar, spre deosebire de acestea, prezintă de cele mai multe ori o dispoziție simetrică (Fig. 5 a și b). Apar mai frecvent la nivelul mucoasei jugale și limbii, unde dau naștere la zone depapilate (Fig. 6). Uneori pot fi unilaterale, prezentând un aspect foarte asemănător cu leucoplaziile (Fig. 7 a și b).

La anumiți pacienți, la nivelul limbii, leziunile keratozice apar sub forma unor multiple pete diseminate pe fața dorsală, generând așa-numitul aspect în „picături de ceară" (Fig. 8).

Figura 7a. Lichen plan cu aspect clinic atipic: gingivită descumativă la nivelul procesului alveolar maxilar și placarde keratozice cu aspect atipic la nivelul fundului de sac vestibular 33-44.

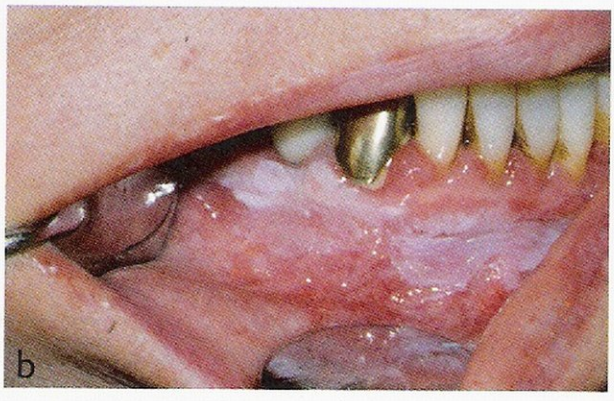
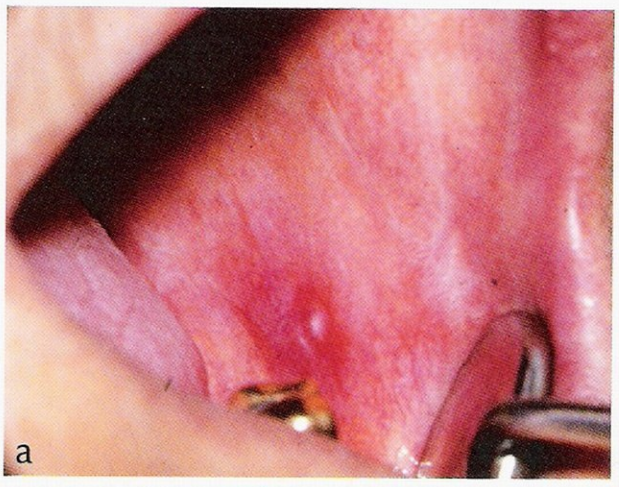


Figura 7b. Placard keratozic lichenoid cu aspect de leucoplazie omogenă la aceeași pacientă.

Figura 8. Leziuni keratozice lichenoide multiple dispuşe în "picături de ceară"



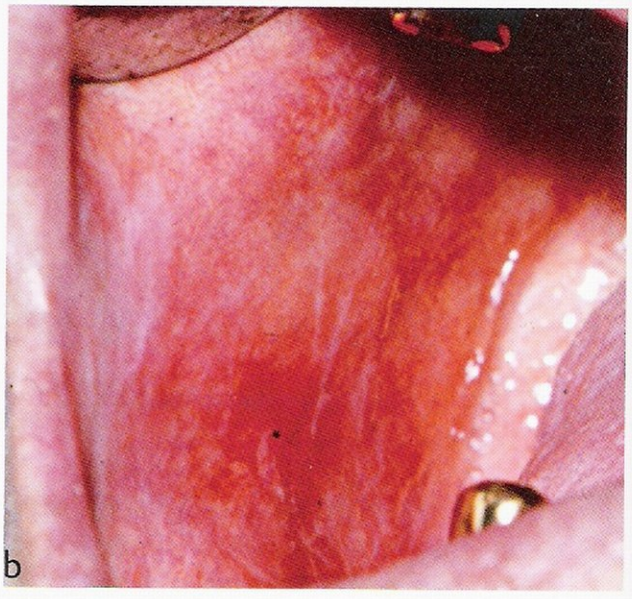


Figura 9 a și b. Leziuni de lichen plan atrofic jugal bilateral.

Figura 10. Gingivită descuamativă cu aspect nespecific în lichen plan.

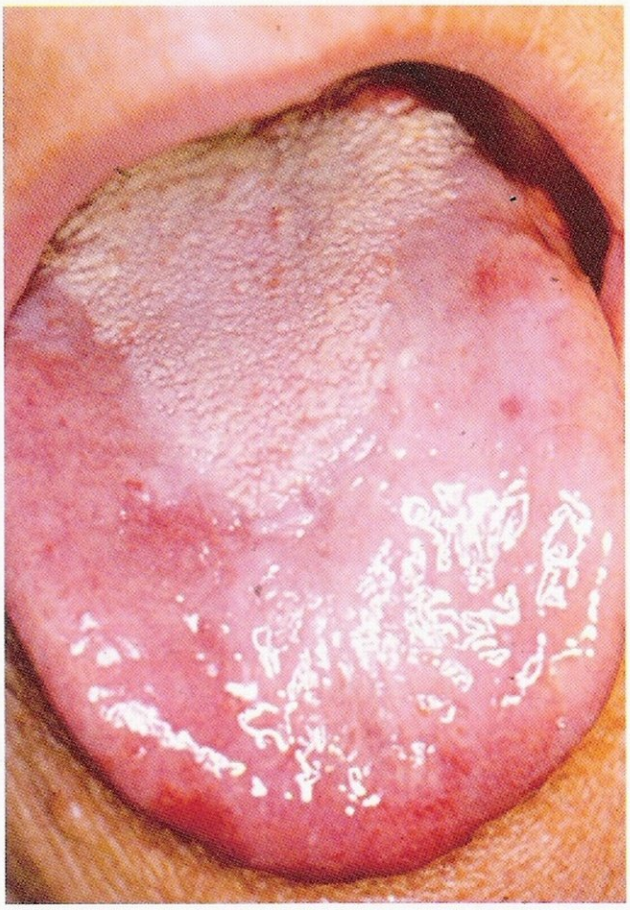


Figura 11.Leziuni atrofice reziduale cu distrugerea papilelor linguale în caz de lichen plan cu evoluție îndelungată.

2. Leziuni atrofice

Apar ca zone eritematoase de epiteliu subțiat (Fig. 9 a și b), izolate sau intricate cu leziuni reticulare, papulare sau erozive. Atunci când leziunile atrofice apar la nivelul gingiei fixe, dau naștere unei forme clinice particulare, "***gingivita descuamativă***". Aspectul clinic este al unor leziuni atrofice întinse, situate în special pe versantul vestibular al gingiei (Fig. 7a). Alteori, atrofia alternează cu eroziuni, keratoză și ulcerații ale gingiei, dând naștere unei gingivite descuamative nespecifice (Fig. 10). Leziunile atrofice sunt considerate ca fiind o consecință a evoluției cronice de lungă durată a bolii ce alterează epiteliul. La nivelul limbii dau naștere la distrugeri ireversibile ale papilelor linguale (Fig. 11).

3. Leziuni erozive sau ulcerative

Sunt leziuni foarte des întâlnite, de cele mai multe ori asociate cu alte leziuni lichenoide. Ele sunt consecința unor leziuni degenerative severe ale stratului bazal, ce duc la necroza epiteliului acoperitor. Apar mai frecvent în zona jugală posterioară adiacentă molarilor inferiori (Fig. 12 a, b, c) sau la nivelul limbii (Fig. 13 a și b).

4. Leziuni buloase

Sunt rar întâlnite ca atare, întrucât bulele se sparg rapid datorită traumelor mecanice, generând ulcerații (Fig. 14 a și b).

Toate aceste leziuni apar rareori în forme izolate. De cele mai multe ori, ele apar asociate în forme clinice variate, complexe, în care predomină una sau alta din leziuni (Fig. 15 a și b).

Acest ***polimorfism lezional*** este o caracteristică a lichenului plan bucal. Pot apărea leziuni de o mare varietate clinică, ce pot simula numeroase alte afecțiuni de mucoasă (eritroplazie, leucoplazii pătate, afecțiuni buloase, carcinom de debut în suprafață etc.), făcând uneori dificil un diagnostic diferențial.

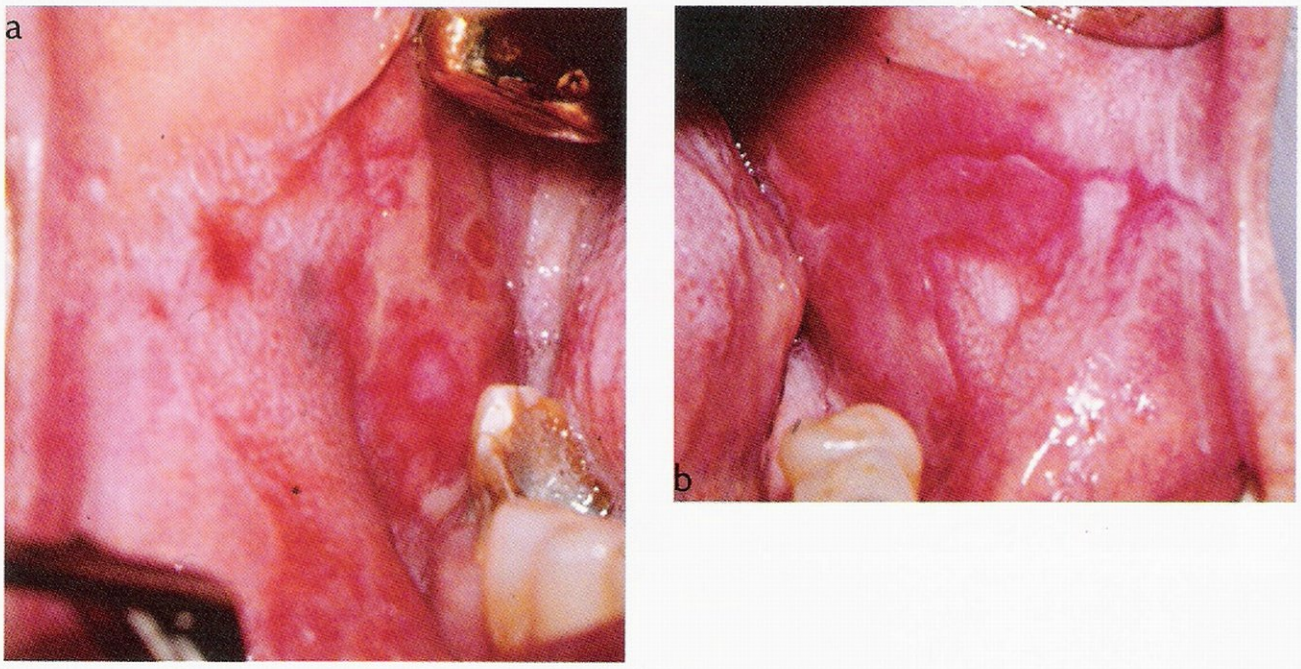


Figura 12 a,b. Lichen plan acut formă erozivă și reticulară.

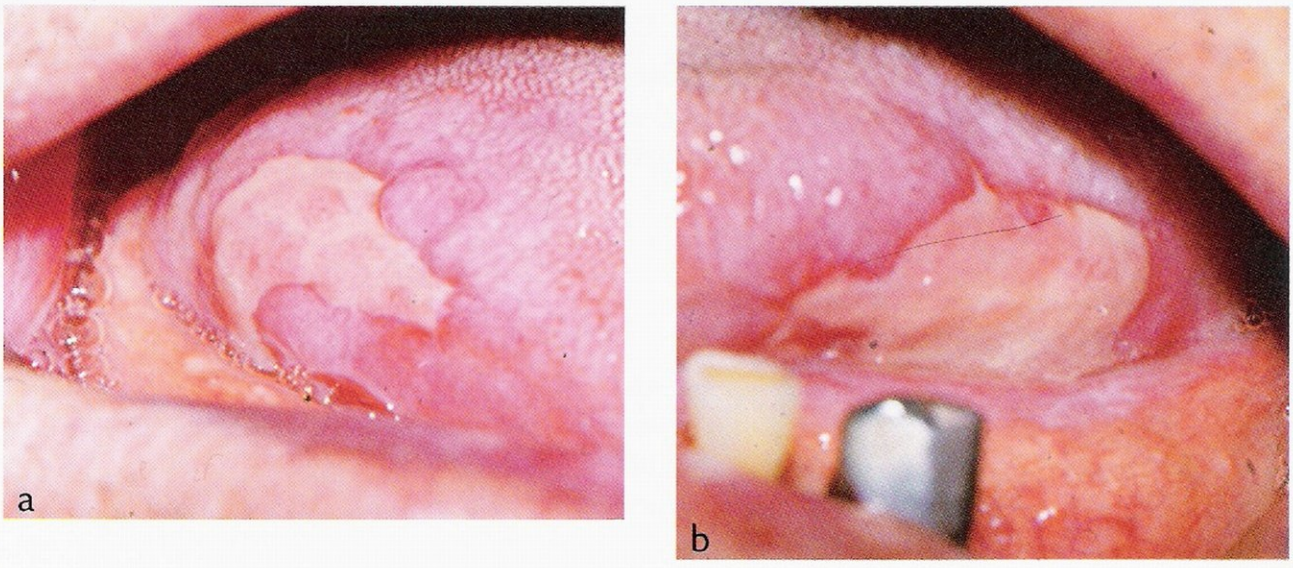


Figura 13 a și b. Leziuni ulcerative linguale bilaterale ca unice forme de manifestare de lichen plan bucal.

O altă caracteristică a leziunilor de lichen plan bucal este ***dinamismul leziunilor***. Netratate, leziunile își modifică aspectul și întinderea în timp. Acest dinamism clinic reflectă în fapt două procese fiziopatologice întâlnite în lichenul plan și anume: pe de o parte distrugerea celulelor bazale pe arii mai mult sau mai puțin întinse, reflectată prin atrofie, eroziune, ulcerații, iar pe de altă parte tendințele reparatorii ale leziunilor, prin migrarea celulelor indemne din zonele adiacente.

O a treia caracteristică a leziunilor de lichen plan bucal este ***gradul de intensitate*** al acestora. După Laufer și Kuffer 1971 putem descrie o formă clinică "liniștită" (sau clasică) și o formă clinică "acută" (32). Forma "liniștită" semnifică leziuni reduse, asimptomatice, de cele mai multe ori keratozice (Fig. 16).

Forma "acută", definită de țovaru și Sturza 1981 (33) este o formă lezională întinsă, caracterizată prin:

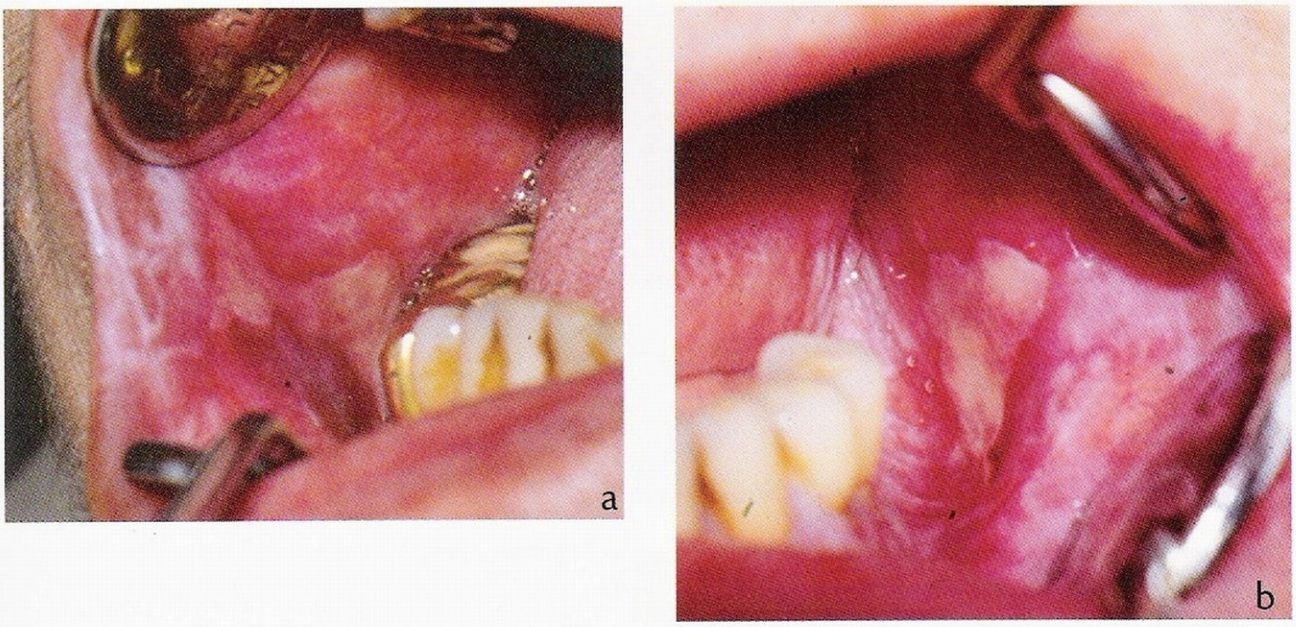


Figura 14 a și b. Lichen plan bulos jugal bilateral. În vecinătatea leziunilor buloase se observă leziuni reticulare.

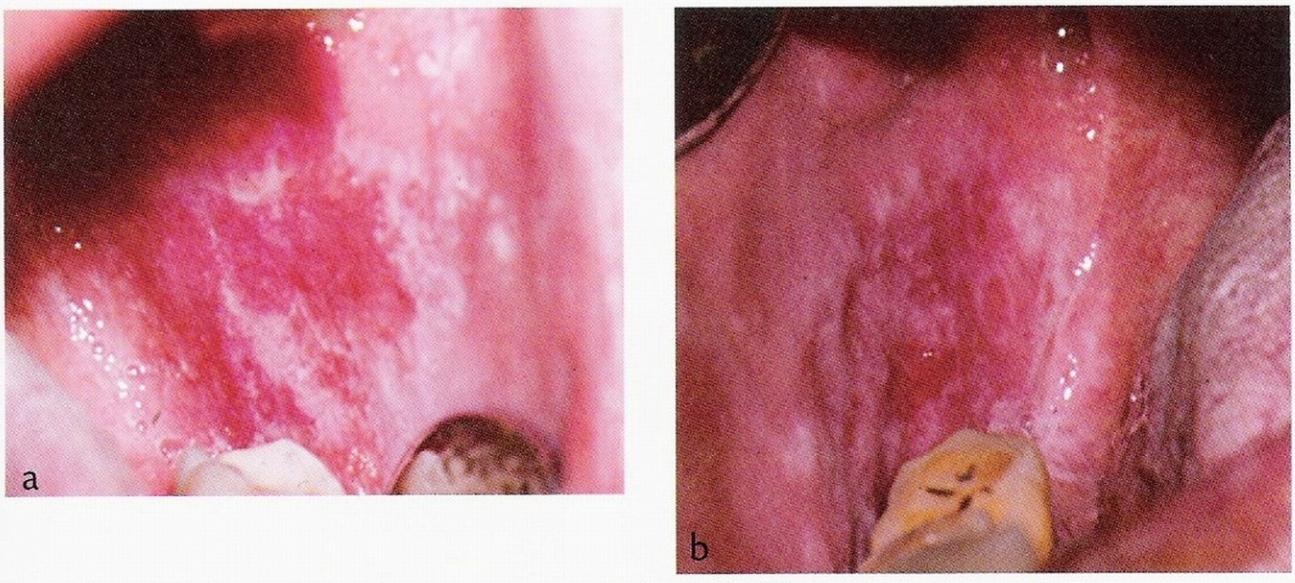


Figura 15 a și b.Lichen plan bucal cu numeroase leziuni polimorfe jugal bilateral.

• leziuni multiple foarte dense pe unitatea de suprafață

• mai mult de trei zone diferite ale cavității bucale interesate de diferite tipuri de leziuni

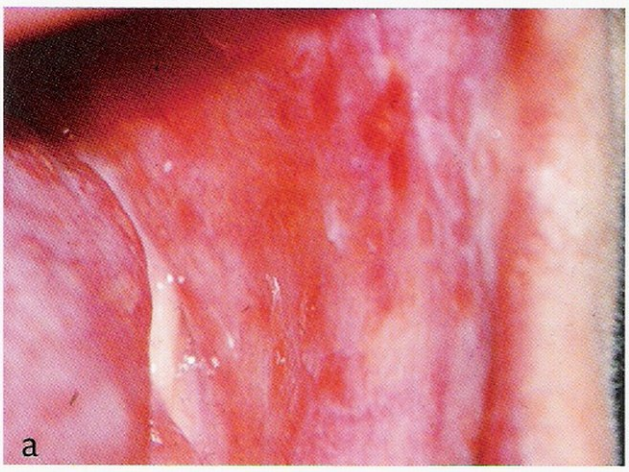
• tulburări funcționale importante (masticație, fonație), ce generează suferințe bolnavilor (Fig. 17 a, b, c).

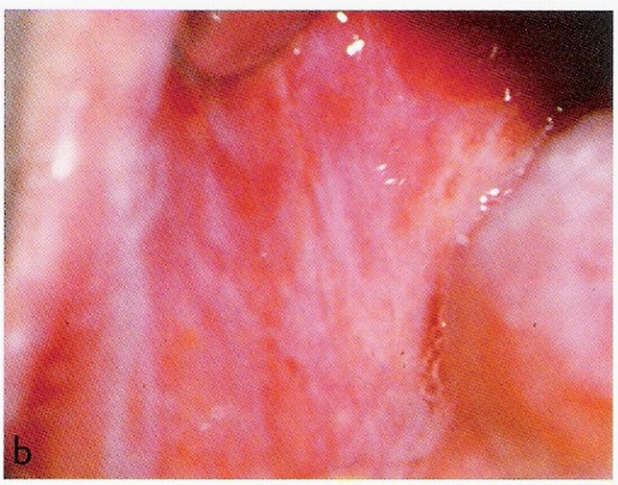
Localizarea leziunilor

Este destul de caracteristică. Ele sunt ***simetrice*** în peste 95% din cazuri. De asemenea, în peste 90% din cazuri interesează bilateral mucoasa jugală și fundurile de sac vecine în 1/3 posterioară; 1/3 anterioară retrocomisulară este rareori afectată. Acest lucru le diferențiază de keratozele tabacice deseori asemănătoare, care debutează retrocomisural, având tendința de extindere spre posterior pe mucoasa jugală (34, 35, 36, 37).

După mucoasa jugală urmează, în ordinea frecvenței, fața dorsală a limbii, gingiile, zona retromolară, mucoasa labială, roșul de buze și mai rar

Figura 16. Lichen plan liniștit. Formă reticulară redusă.





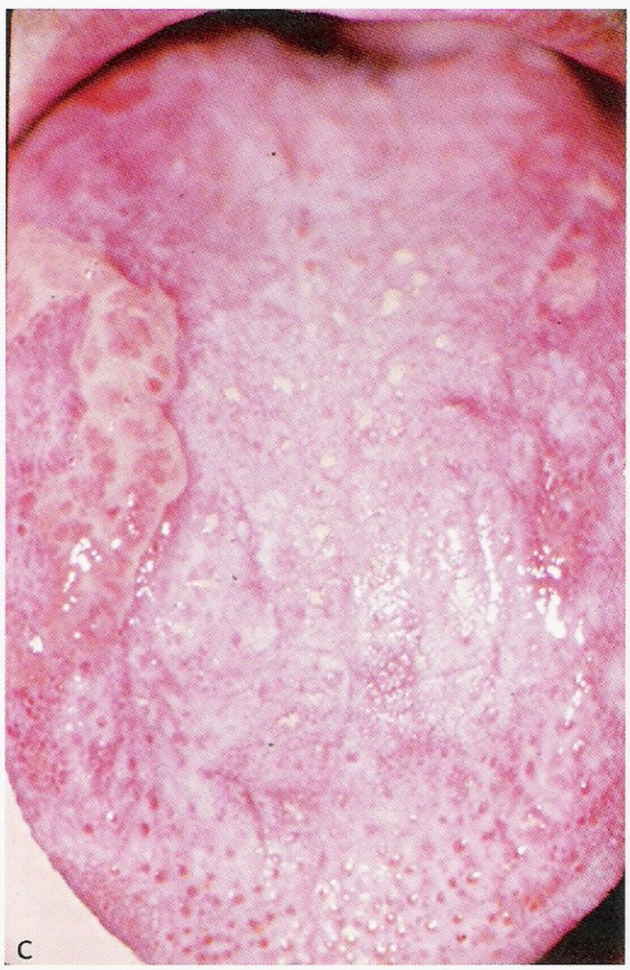


Figura 17 a, b, c .Lichen plan bucal acut cu leziuni întinse reticulare, atrofice și erozive.

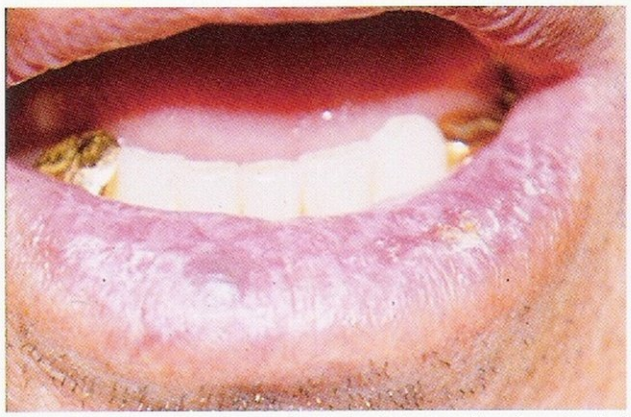


Figura 18. Leziuni atrofice de lichen plan la nivelul roșului de buză foarte asemănătoare cu cheilita actinică

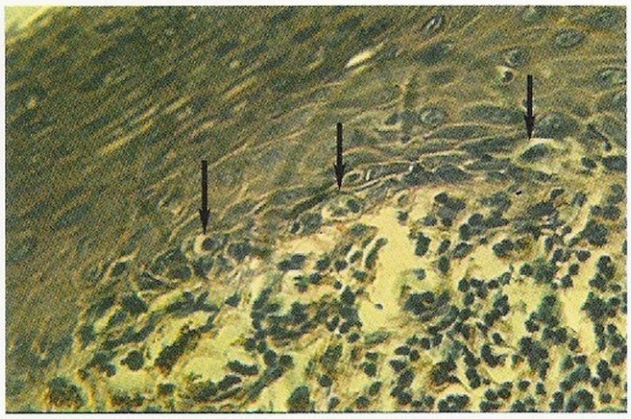


Figura 19. Lichen plan atrofic cu celule vacuolizate în stratul bazal. Col VG X40.

planșeul bucal. Mucoasa labială este interesată în special de ***erupțiile lichenoide de origine medicamentoasă.*** Aspectul lor este deseori caracteristic. Sunt leziuni reticulare dense, șterse, fine, dispuse în rețele cu ochiuri mici. Pot interesa și un sediu mai puțin uzual, fața ventrală a limbii (38) (vezi cap. Alergii).

Uneori leziunile de lichen plan pot evolua numai la nivelul roșului de buză, în cavitatea bucală existând doar leziuni limitate. Aceste leziuni, în special cele de tip atrofic pot simula sau se pot asocia cu ***cheilita actinică***, mai ales la persoanele din grupele de risc (persoane care activează mult timp în aer liber). (Fig. 18) Astfel de leziuni pot prezenta un potențial crescut de malignizare.

Uneori, leziunile de lichen plan bucal pot fi colonizate cu Candida.

Simptomatologie

Așa cum le arată și numele, formele keratozice "liniștite" sunt de cele mai multe ori asimptomatice.

Dimpotrivă, ***formele acute*** prezintă deseori o simptomatologie intensă. Pacienții se plâng de usturimi, arsuri, dureri la alimentație. Ulcerațiile cronice, eroziunile și atrofia mucoasei produc tulburări funcționale uneori importante bolnavilor.

Histopatologie (24, 36, 39)

Leziunile se caracterizează prin hiperkeratoză sau parakeratoză, acantoză de grade variabile sau atrofie, degenerescență vacuolară a stratului bazal (Fig. 19), infiltrat celular cronic cu dispoziție "în bandă" situat în corionul superficial. Infiltratul celular este denumit astfel întrucât urmărește joncțiunea epitelio-conjunctivă, fiind relativ bine delimitat spre profunzime. Corionul profund este în general liber. Infiltratul este compus aproape exclusiv din celulele T și macrofage (Fig. 20).

Uneori, infiltratul celular este foarte dens, mascând interfața epitelio-conjunctivă (Fig. 21). Numeroase limfocite pot fi observate în epiteliu, uneori până în straturile superficiale. În stratul bazal sau zonele adiancente pot fi observați uneori "corpi coloizi" (corpi Civatte), care sunt celule epiteliale apoptotice, de formă rotundă sau ovalară, fără nucleu, cu un conținut omogen, eozinofil.

Atunci când distrugerea celulelor bazale are loc pe arii întinse, la joncțiunea epitelio-conjunctivă pot apărea zone de clivaj sau leziuni buloase. (Figura 22)

Joncțiunea epitelio-conjunctivă este deseori modificată. Prelungirile interpapilare pot fi deformate cu aspect globulos, papilomatos sau ascuțit, iar papilele corionului apar lărgite, modificate cu aspect "în cupolă" (Figura 20). În cazul în care tabloul histopatologic este neconcludent, uneori este utilă efectuarea unui examen de imunofluorescență directă. Acesta va pune în evidență depuneri de fibrinogen de-a lungul membranei bazale și grupuri de corpi coloizi în corionul superficial, marcat cu diferite tipuri de imunoglobuline (40) (Fig. 23). Deși nespecific, examenul de imunofluorescență directă departajează lichenul plan de alte

Figura 20. Lichen plan aspect histopatologic. Se poate observa infiltrat lichenoid dispus "în bandă" în corionul superficial, deformare "în cupolă" a papilelor corionului și prelungiri interpapilare "în dinți de fierăstrău". Col HE X10.

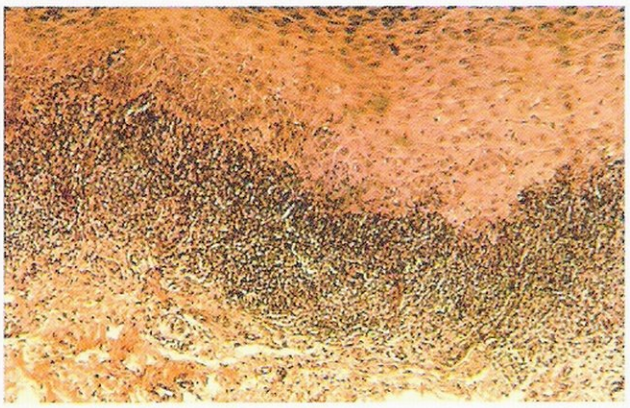


Figura 21. Lichen plan aspect histopatologic. Se poate observa infiltrat inflamator dens agresiv care estompează stratul bazal; degenerescență importantă a stratului bazal. Col HE X20.

Figura 22. Clivaj intrabazal cu formarea de bule în leziune de lichen plan atrofic. Col HE X 10.

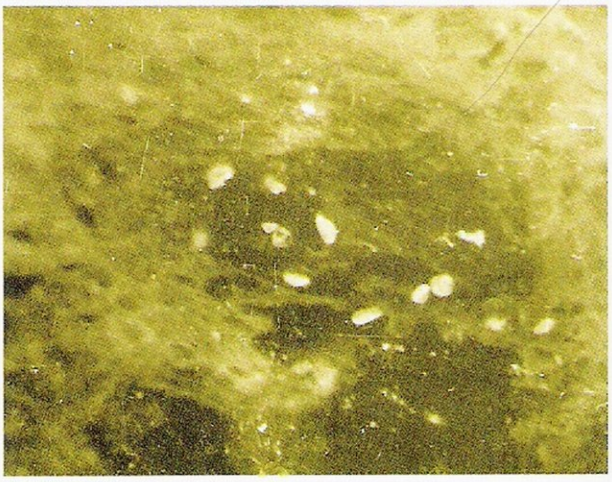


Figura 23. Imunofluorescență directă în lichen plan bucal cu antiser anti IgG. Se poate obseva un grup de corpi coloizi fluorescenți imediat sub zona bazală.

afecțiuni buloase sau stomatita ulcerativă cronică (41).

Diagnostic diferențial

Este important de reținut că, datorită polimorfismului său lezional, lichenul plan poate "simula" aproape toate grupele importante de maladii ale mucoasei bucale.

Formele keratozice trebuie diferențiate de leucoplazii, candidoze cronice, keratoze reacționale de diferite naturi, genodermatoze.

Formele asociate și erozive trebuie diferențiate de carcinoame cu debut în suprafață sau leziuni displazice. De cele mai multe ori, acestea apar pe zonele de maxim risc și sunt unilaterale, spre deosebire de leziunile de lichen plan, care de cele mai multe ori sunt simetrice.

Formele ulcerative întinse și buloase – vor trebui diferențiate de toxidermiile buloase, dermatozele buloase autoimune (pemfigus, pemfigoid), aftozele acute sau ulcerațiile virale.

Gingivita descuamativă – trebuie diferențiată de leziunile similare ce apar în maladiile buloase autoimune sau din lupus eritematos discoid.

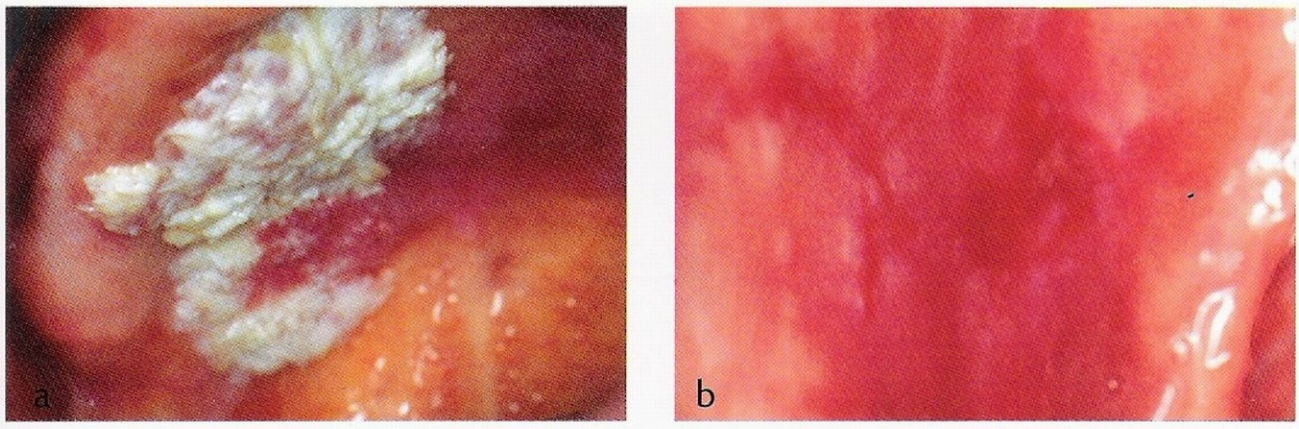


Figura 24 a și b. Carcinom verucos asociat cu lichen plan. a-leziunea tumorală la nivelul palatului. b- leziuni de lichen plan atrofic la același pacient.

Riscul degenerativ al lichenului plan bucal

Spre deosebire de Lichenul plan cutanat, Lichenul plan bucal se poate asocia cu carcinomul într-un procent oarecare din cazuri. De aceea el este considerat o afecțiune cu potențial de malignizare, sau o stare precanceroasă.

Potențialul de malignizare este apreciat diferit, în funcție de studiile publicate, el situându-se între 1-15% pe un timp de urmărire de 4,5-7,5 ani (42, 43). Krutchkoff și colab. 1978 (44), în baza unei serioase analize a tuturor cazurilor publicate până la acea dată, consideră că, din lipsa unor date clinice și histopatologice foarte precise, este imposibil de precizat dacă malignizarea reprezintă o tendință naturală a acestor leziuni sau dacă lichenul plan reprezintă un "sol fertil" pentru acțiunea suprapusă a unor factori carcinogeni sau, în fine, dacă leziunile de lichen plan și cancerul mucoasei bucale coexistă prin coincidență, fără legături între ele (Fig. 24 a și b). Oricum ar fi, opinia unanimă este că lichenul plan bucal trebuie tratat cu seriozitate, iar pacienții trebuie dispensarizați și controlați periodic pe toată perioada persistenței leziunilor.

Tratament

Dată fiind etiologia în mare parte necunoscută, până în prezent nu există un tratament satisfăcător pentru lichenul plan bucal (25, 35, 45). Acesta, spre deosebire de lichenul plan cutanat, prezintă o evoluție cronică de lungă durată (ani) și este mult mai rebel la tratament. Tratamentul este cu atât mai eficient cu cât erupțiile sunt mai recente și pacienții mai tineri.

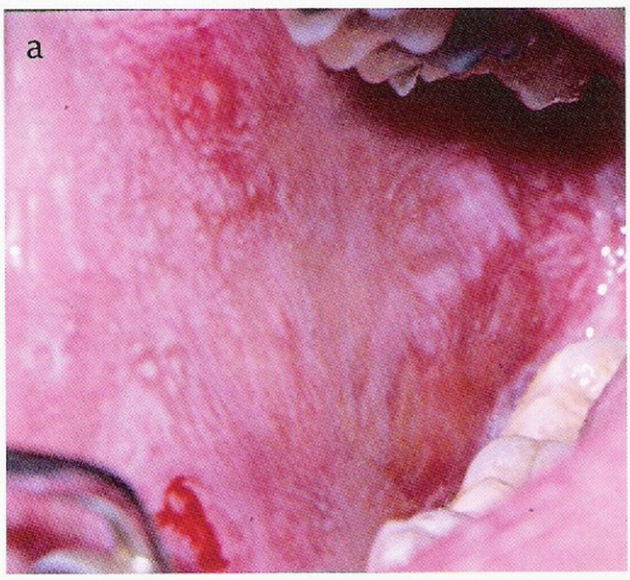
Deseori rezultatele sunt instabile, iar tratamentul trebuie sa fie de lungă durată sau dublat de imunoterapie de susținere. Fără a mai menționa tratamentele considerate „istorice", în prezent există trei mari grupe de medicamente utilizate:

1. ***Corticoizii*** rămân tratamentul de elecție al bolii. În funcție de forma clinică, pot fi administrați pe cale generală sau locală, în infiltrații sau aplicații topice. În paralel trebuie administrat un tratament antifungic, dat fiind riscul apariției unei candidoze în urma tratamentului.

2. ***Derivații de vitamina A (retinoizii)*** – prin efectul lor de reglator al keratinizării și imunomodulator sunt indicați în formele keratozice, în aplicații locale. Tratamentul general cu retinoizi nu este indicat în lichenul plan bucal.

3. ***Imunosupresoarele (ciclosporina)*** – a fost propus pentru formele grave de lichen plan acut, asociat unor cauze generale (GVHD, hepatita cronică), în care era singura medicație cu rezultate stabile. Costul foarte ridicat al medicamentului îi limitează însă domeniul de utilizare.

4. ***Tacrolimus sau derivații săi*** – sunt imunosupresoare foarte puternice, introduse de curând în tratamentul lichenului plan bucal. Se administrează topic și sunt mai bine tolerați decât corticoizii. Înainte de începerea tratamentului este



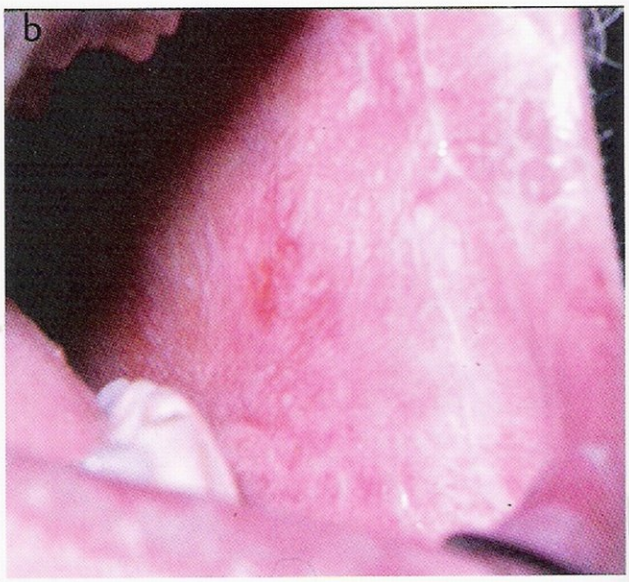


Figura 25 a, b. B.I. Lichen plan bucal întins înainte de tratament.

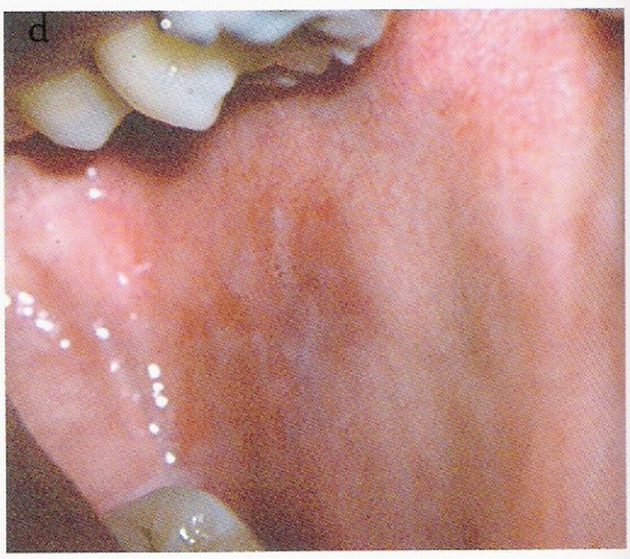


Figura 25 c, d. B.I. Același caz la un an după tratament.

necesar un bilanț diagnostic foarte exact, care să elimine reacțiile lichenoide de diferite tipuri. Concomitent, vor trebui tratate afecțiunile generale asociate: diabet, hepatită cronică etc. Deși unii specialiști consideră că lichenul plan bucal rareori se vindecă, există deseori cazuri în care se obțin rezultate terapeutice pozitive (Fig. 25 a, b, c, d).

Lupusul eritematos

Lupusul eritematos cuprinde trei subdiviziuni:

- Lupusul eritematos sistemic (acut)
- Lupusul eritematos cutanat (subacut)
- Lupusul eritematos discoid (cronic) (46).

Toate pot avea atât manifestări cutanate, cât și bucale (47).

Etiologia este necunoscută (46). Date recente vin să susțină mai mult un mecanism autoimun, atât umoral, cât și celular, în geneza bolii.

Factori genetici, virali, radiații, precum și factori hormonali, ar putea fi răspunzători de modificări structurale ale unor celule sangvine (hematii, leucocite, limfocite etc.). Se produc alterări ale acizilor nucleici și ale unor componente citoplasmatice. Rezultatul este apariția unor ***autoanticorpi*** care reacționează cu aceste structuri modificate. Dintre aceștia, ***anticorpii antinucleari*** au o mare importanță pentru diagnosticul bolii. Ei acționează

asupra nucleilor din leucocite, pe care îi modifică, modificare urmată de fagocitarea lor de către limfocitele intacte, care devin astfel ***celule lupice (LE-cells)***. Aceste celule sunt la rândul lor elemente importante de diagnostic ale afecțiunii.

Complexele antigen-anticorp circulante se fixează apoi în diverse țesuturi sau organe, unde dau naștere unor leziuni specifice. Dintre aceste structuri, cele mai interesante sunt: glomerulii renali, vasele sangvine, plexul coroid, pielea și mucoasele. Complexele circulante se fixează selectiv pe membranele bazale din țesuturile sus-amintite. Rezumând datele generale despre această afecțiune, Shklar și Mc Carthy propun următoarele secvențe patologice:

1. Alterări la nivelul celular, produse de radiații, virusuri, substanțe chimice etc.

2. Producerea de ADN sau ARN anormal antigenic duce la producerea de autoanticorpi.

3. Apariția unor complexe circulante antigen-anticorp care se fixează pe diferite membrane bazale (piele, mucoasă, rinichi, vene).

4. Complexele absorbite astfel atrag în stricta vecinătate polimorfonuclearele (PMN).

5. Enzimele lizozomale eliberate din PMN produc leziuni ale țesuturilor în cauză. În același timp, aglomerările de celule T observate histologic în leziunile de lupus eritematos indică un rol important și al imunității celulare în geneza bolii.

Modificările serologice menționate mai sus (anticorpi antinucleari, celule lupice etc.) sunt prezente în special în lupusul eritematos sistemic. Ele apar rareori în forma subacută sau cronică (48, 49, 50).

Aspect clinic

a. ***Lupusul eritematos cronic sau discoid*** (46)

- este forma cea mai frecvent întâlnită a bolii
- afectează pielea și mucoasele, prezentând un curs cronic cu exacerbări și remisiuni
- apare mai frecvent la femei, la vârsta medie 30-50 de ani.

Leziunile cutanate sunt întâlnite mai frecvent la nivelul feței, gâtului și mâinilor. Nasul și obrajii sunt mediul caracteristic al leziunilor din cadrul lupusului eritematos sistemic, ele prezentând dispoziția așa numită "în fluture". Leziunile sunt exacerbate de expunerea la lumină.

Se prezintă sub forma unor placarde eritematoase de forma "discoidă", bine conturate, cu margini hiperpigmentate și cu suprafața acoperită de scuame aderente. Pe măsură ce leziunile se extind în sens centrifug, centrul se vindecă cu formare de cicatrici depigmentate, atrofice (48, 51). Roșul de buză este afectat relativ frecvent, odată cu pielea și mucoasa bucală. (Fig. 26). La acest nivel leziunile sunt exacerbate de expunerea la lumină. 25% din pacienții cu leziuni cutanate prezintă și leziuni bucale (52). La rândul lor, pacienții cu leziuni bucale prezintă aproape întotdeauna și leziuni cutanate.

Leziunile bucale se prezintă ca ***arii sau placarde eritematoase***, cu centru atrofic sau ulcerat, înconjurat la periferie de arborizații keratozice fine cu dispoziție radiară. Aceste margini keratozice sunt mai reliefate, prezentând la un examen atent o vascularizație ceva mai accentuată, cu dispoziție tipică de asemenea radiară. Ocazional, pe suprafața leziunii pot fi observate mici papule sau arii keratozice. Leziunile sunt în general bine delimitate, având un contur neregulat, eritematos din cauza vascularizației mai accentuate (Fig. 27 a și b).

În ansamblu, ele apar alcătuite dintr-o intricare de zone atrofice și hiperkeratozice, foarte asemănătoare cu cele din lichenul plan bucal, fiind însă mai puțin extinse și nerespectând totdeauna dispoziția simetrică a acestuia.

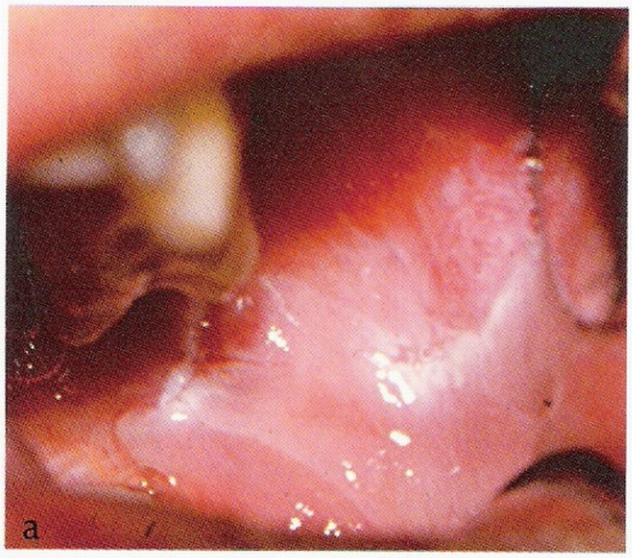
Localizarea de predilecție este mucoasa jugală la nivelul molarilor. Urmează în ordinea frecvenței gingiile unde leziunile pot genera aspectul nespecific de ***gingivită descuamativă*** (Fig.28), apoi palatul și roșul du buze.

b. ***Lupusul eritematos subacut și lupusul eritematos sistemic***

Pot fi însoțite de leziuni bucale asemănătoare cu cele din lupusul eritematos discoid, în 10-25% din cazuri. Pot fi observate: atrofie, ulcerații, eritem în asociere sau nu cu arii keratozice cu dispoziție radiară (46).

Sunt afectate mai frecvent: roșul de buză, mu-

Figura 26. C.D. Lupus eritematos discoid cu leziuni atrofice și keratozice la nivelul roșului de buză.



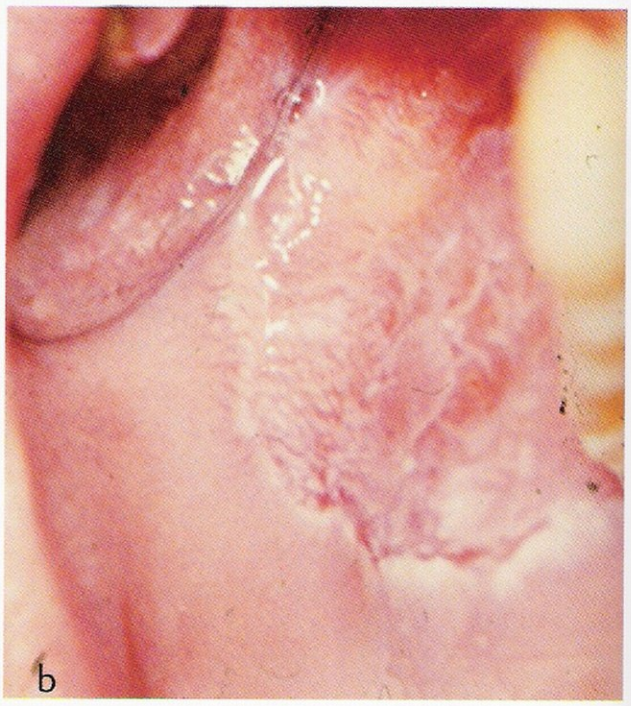


Figura 27 a și b. C.D. Lupus eritematos discoid. Se pot observa leziuni simetrice prezentând atrofie și contur keratozic cu dispoziție radiară tipică. Leziunile sunt bine delimitate prezentând pe alocuri și accentuarea desenului vascular

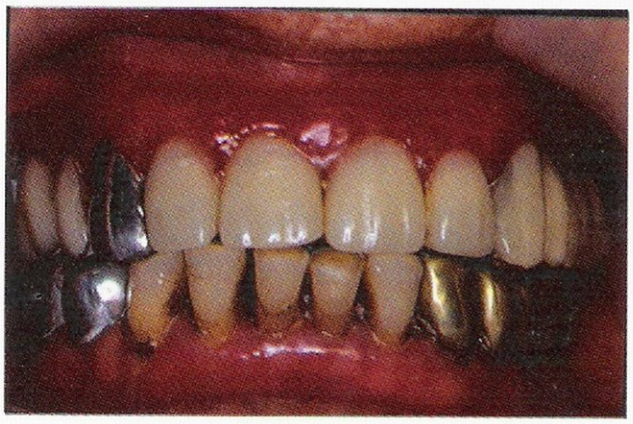


Figura 28. Gingivită descumativă, leziuni atrofice întinse în caz de lupus eritematos cronic.

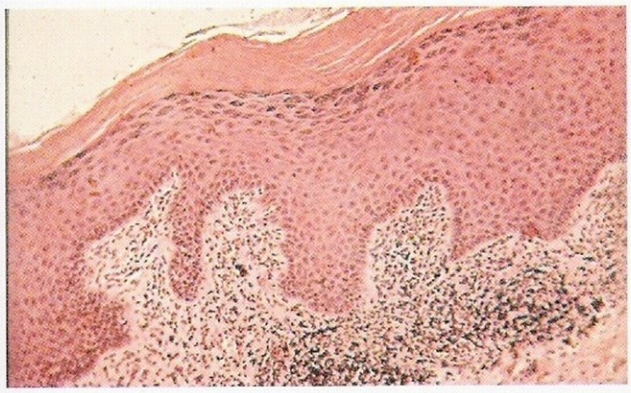


Figura 29. Lupus eritematos discoid. Imagine histologică. Se poate observa hiperortokeratoză, strat granular prezent și acantoză epitelială. In corion se poate observa infiltrat difuz nu foarte dens cu marcată tendință de dispoziție perivasculară. Col HE X10.

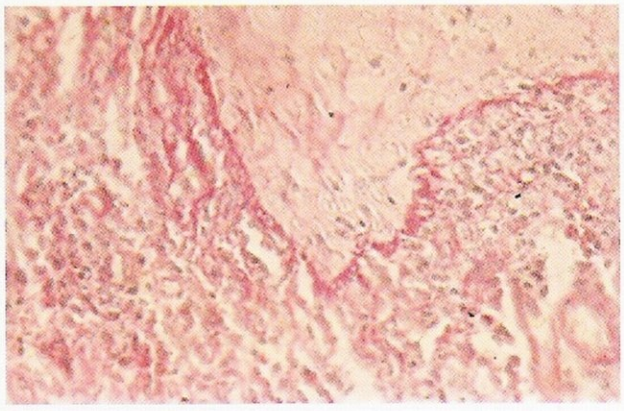


Figura 30. Lupus eritematos discoid. Colorație PAS. Se poate observa îngroșare a membranei bazale și prezența colagenului degenerat în corion.

coasa bucală, gingiile și palatul. Paralel cu leziunile cutaneo-mucoase, în lupusul eritematos sistemic bolnavii prezintă simptome variate: pulmonare, cardiace, renale, articulare sau ale sistemului nervos.

În ser apar numeroși autoanticorpi antinucleari și anticitoplasmatici. Atunci când acești anticorpi, cuplați cu antigenele lor corespunzătoare, se fixează în țesuturi, produc o mare varietate de leziuni caracteristice bolii. Bolnavii prezintă febră, stare generală alterată, pierderi ponderale. Cele mai afectate organe sunt: inima, plămânii, articulațiile și rinichii. Cele mai grave leziuni sunt cele renale (glomerulopatia), responsabile și de moartea pacienților cu lupus eritematos sistemic.

Histopatologie

Leziunile de lupus eritematos cronic discoid se caracterizează prin:

- parakeratoză sau hiperkeratoză
- atrofie epitelială
- degenerescență vacuolară a stratului bazal
- infiltrat cronic dens, predominant limfocitar în corion, cu ***tendință marcată de dispoziție perivasculară***
- degenerescența colagenului din corion
- vasodilatație și edem al corionului sau dermului superficial (Fig. 29).

După cum se poate observa, leziunile sunt foarte asemănătoare atât clinic, cât și histologic cu cele de lichen plan, de care uneori sunt greu de departajat. Un element de diagnostic diferențial este dispoziția infiltratului predominant perivascular în lupusul eritematos și dispus "în bandă" în lichenul plan bucal. Cu toate acestea, de multe ori infiltratul nu are o dispoziție bine delimitată, fapt ce îngreunează diagnosticul diferențial.

De o deosebită valoare diagnostică este ***coloratia PAS*** pentru mucopolizaharide acide. Ea pune în evidență prezența colagenului degenerat în corion, îngroșări ale membranei bazale și ale pereților vasculari, modificări caracteristice bolii (Fig. 30).

O altă metodă de diagnostic diferențial microscopic este ***imunofluorescența directă***. Ea pune în evidență depozite de imunoglobuline (IgG, IgM, IgA) cu dispoziție granular liniară, de-a lungul membranei bazale. Aceste depozite sunt relativ specifice pentru leziunile de lupus eritematos.

Au mai fost observate depozite de fibrinogen și complement (C3) cu aceeași dispoziție, care însă nu sunt specifice afecțiunii (53).

Diagnostic diferențial

Lupusul eritematos cronic discoid pune uneori probleme dificile de diagnostic diferențial clinic, datorită asemănării leziunilor cu cele de lichen plan sau leucoplazie pătată. Nici examenul histopatologic nu este totdeauna concludent.

Metodele histochimice speciale (coloraţia P.A.S.) şi imunofluorescenţa sunt cele care departajează de cele mai multe ori diagnosticul. În cazul lupusului eritematos sistemic, prezenţa semnelor generale alături de leziunile bucale şi investigaţiile de laborator sunt de regulă suficiente pentru încadrarea afecţiunii.

Tratament

Lupusul eritematos discoid beneficiază de corticoterapie topică locală. Se folosesc corticoizi cu acţiune intensă (Betametasone) în colutorii sau creme sau în infiltraţii intralezionale. Corticoterapia generală, antimalaricele şi antiinflamatoriile non steroidice sunt rezervate în special lupusului eritematos sistemic (54, 55).

Bibliografie

1. Andreasen JO – "Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1968;25:31-42.

2. Scully C, el-Kom M – "Lichen planus: review and update on pathogenesis", J Oral Pathol Med 1985;14:431-458.

3. Bouquot JE, Gorlin RJ – "Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23 616 white Americans over the age of 35 years", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1986;61:373-381.

4. Strassburg M, Knolle G – "Diseases of the oral mucosa", Quintessence Int 1974;5:53-60.

5. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M – „Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus", Br J Dermatol 2000;142:449-56.

6. Sugerman PB, Rollason PA, Savage NW, Seymour GJ – „Suppressor cell function in oral lichen planus", J Dent Res 1992;71:1916-9.

7. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ – „Disease mechanisms in oral lichen planus. A possible role for autoimmunity", Australas J Dermatol 1993;34:63-9.

8. Woo TY – „Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus", Cutis 1985;35:386-6, 390-1, 393.

9. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N et al. – „Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients", J Am Acad Dermatol 1991;24:434-7.

10. Bollag W, Ott F – „Treatment of lichen planus with temarotene", Lancet 1989;2:974.

11. Ott F, Bollag W, Geiger JM – „Efficacy of oral low-dose retinoin (all-trans-retinoic acid) in lichen planus", Dermathology 1996;192:334-6.

12. Morhenn VB, Wood GS – "Gamma interferon-induced expression of class II major histocompatibility complex antigens by human keratinocytes. Effects of conditions of cultures", Ann N Y Acad Sci 1988;548:321-30.

13. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G – „Interferon-gamma-stimulated human keratinocytes express the genes necessary for the production of peptide loaded MHC class II molecules", J Invest Dermatol 1998;110:138-42.

14. Kilpi A – "Characterisation of mononuclear cells of inflammatory infiltrates in oral tissues. A histochemical and immunohistochemical study of labial salivary glands in Sjorgen's syndrome and of oral lesions in systemic lupus erythematosus and in lichen planus", Proc Finn Dent Soc 1988;84:1-93.

15. Ishii T – "Immunohistochemical demonstration of T cell subsets and accessory cells in oral lichen planus", J Oral Pathol 1987;16:356-61.

16. Khan A, et al. – "Th1 cytokines in oral lichen planus", J Oral Pathol Med 2003;32:77-83.

17. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. – "Oral lichen planus", Clin Dermatol 2000;18:533-9.

18. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A – "Oral lichen planus lesions in contact with amalgam fillings: a clinical, histologic, and immunohistochemical study", Scand J Dent Res 1994;102(3):172-9.

19. Skoglund A, Egelrud T – "Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with lichenoid oral mucosal lesions and in patients with burning mouth syndrome", Scand J Dent Res 1991;99:320-328.

20. Batsakis JG, Cleary Karen R, Kyung-Ja C – "Lichen planus and lichenoid lesions of the oral cavity", Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:495-497.

21. Eisenberg Ellen, Krutchkoff DJ – "Lichenoid lesions of oral mucosa", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:699-704.

22. Bernstein ML – "The diagnosis and management of chronic nonspecific mucosal lesions", J Calif Dental Assoc 1999;27(4):290-9.

23. Skoglund A – "Value of epicutaneous patch testing in patients with oral mucosal lesions of lichenoid character", Scand J Dent Res 1994;102:216-222.

24. Neville BW, Damm D D, Allen CM, Bouquot JE – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002.

25. Van Dis Margot, Parks ET – "Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:696-700.

26. Lamey P-J, et al. – "Grinspan's syndrome: A drug-induced

phenomenon?", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:184-5.

27. Gandolfo S, et al. – "Oral lichen planus and liver pathology. II. The clinico-statistical correlations between oral manifestations and liver damage", Minerva Stomatol 1992;41:209-13.

28. el Kabir M, Scully C, Porter S, Porter K, Macnamara E – "Liver function in UK patients with oral lichen planus", Clin Exp Dermatol 1993;18:12-6.

29. Beaird LM, et al. – "Incidence of hepatitis C in lichen planus", J Am Acad Dermatol 2001;44:311-2.

30. Rojo-Moreno JL, et al. – "Psychologic factors and oral lichen planus", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;86:687-91.

31. Silverman S, et al. – "Studies on oral lichen planus. Follow up on 200 patients, clinical characteristics and associated malignancy", Oral Surg 1974;37:705-710.

32. Laufer J, Kuffer R – "Le lichen plan buccal", Rev de Stomatol 1971;72:214-233.

33. S. Tovaru, M. Sturza – „Nos résultats dans le traitement du lichen plan bucal", XVI-Semaine Medicale Balkanique, 7-13 sept. 1980, București.

34. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al. – "Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:40-51.

35. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al. – "Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:164-78.

36. Mollaoglu N – "Oral lichen planus: a review", Brit J Oral Maxillofac Surg 2000;38(4):370-7.

37. Edwards PC, Kelsch R – "Oral lichen planus: clinical presentation and management", J Can Dent Assoc 2002;68(8):494-9.

38. Tovaru S, Părlătescu I – "Manifestări alergice în Stomatologie", Zilele Medicinei Dentare Iesene, Congres International, Iasi, 13-15 martie 2008.

39. McCarthy Ph., Shklar G. – „Disease of the Oral Mucosa", II[nd] ed., Lea&Febiger, Philadelphia, 1980.

40. Bricker SL – "Oral lichen planus. A review", Seminar Dermatol 1994;13:87-90.

41. Regezi JA, Sciubba JJ – "Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations", Philadelphia, WB Saunders, 1989.

42. Drangsholt M, Truelove EL, Morton TH, Epstein J – "A man with a 30-year history of oral lesions", J Evid Base Dent Pract 2001;1:123-35.

43. van der Meij EH, et al. – "A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88:307-10.

44. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S – "Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformations", J Oral Pathol 1978;7:1-7.

45. Scully C, et al. – "Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management", Crit Rev Oral Biol Med 1998;9(1):86-122.

46. Burge SM, et al. – „Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus", British J of Dermatol 1989;121:727-741.

47. Sontheimer RD – „The lexicon of cutaneous lupus erythematosus – a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus", Lupus, 1997;6:84.

48. Sontheimer RD, Provost TT – „Lupus erythematosus", in Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases, edited by RD Sontheimer, TT Provost, Baltimore, Williams&Wilkins, 1996, p 1.

49. Casciola-Rosen L, Rosen A – "Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: A potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE", Lupus 1997;6:181.

50. Walchner M, et al. – "Phototesting and photoprotection in LE", Lupus 1997;6:167.

51. Wallace DJ – "The relationship between discoid and systemic lupus erythematosus", in Dubois' Lupus Erythematosus, 4th ed, edited by DJ Wallace, BH Hahn, Philadelphia, Lea&Febiger, 1993, p. 310.

52. Burge SM, et al. – "Mucosal involvment in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus", Br J Dermatol 1989;121:727.

53. David-Bajar KM, Davis BM – "Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus", Lupus 1997;6:145.

54. Freedberg, I. M, et al. – „Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine", fifth ed., McGraw-Hill, New York, 1999, vol. 2.

55. Dubertret L, et al. – "Thérapeutique dermatologique", Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2001.

Dermatozele buloase autoimune

Din această grupă fac parte o serie de afecțiuni cutaneo-mucoase de natură autoimună, ce se manifestă clinic prin formarea unor leziuni buloase și apoi ulcerative cronice la nivelul cavității bucale. Pe lângă suferințele create bolnavilor, prezența acestor ulcerații fără tendință de vindecare pune o serie de probleme, uneori dificile, de diagnostic diferențial. Diagnosticul pozitiv presupune urgență, întrucât în anumite cazuri (pemfigusul vulgar) leziunile bucale pot precede pe cele cutanate. În prezent, scăderea ratei mortalității la circa 10% în cazul pemfigusului vulgar este dată nu numai de ameliorarea mijloacelor terapeutice, ci și de un diagnostic precoce cât mai eficient, urmat de inițierea terapiei specifice (1).

Mecanismul de formare a leziunilor buloase

Formarea bulelor se datorează unor defecte de coeziune – fie între keratinocitele propriu-zise, fie între straturile mucoasei sau ale pielii. De asemenea, distrugerea prin citoliză a unor mase celulare întinse poate duce la formarea de vezicule sau bule. Afluxul de serozitate în spațiile astfel apărute este un fenomen secundar și nu cauza propriu-zisă a leziunilor.

Cauzele care duc la pierderea coeziunii intraepiteliale sunt multiple: anomalii structurale sau biochimice ereditare sau dobândite, reacții autoimune, suferințe toxice celulare, cauze metabolice, reacții de hipersensibilitate, leziuni virale etc. Pierderea sistemelor de coeziune ale pielii sau mucoaselor duce la formarea de vezicule sau bule.

Tipuri de leziuni buloase

Deși cauzele care duc la apariția bulelor sunt multiple, ele dau naștere numai la două tipuri de separări: intraepidermice (sau intraepiteliale) și subepidermice (sau subepiteliale).

Bulele intraepidermice (intraepiteliale) – Fig. 1 a, b, c.

Sunt de trei tipuri:

- *Bule acantolitice*

Apar datorită pierderii coeziunii intercelulare în structurile suprabazale, fără leziuni celulare majore. Sunt alterate atât joncțiunile desmozomale, cât și adeziunile normale intercelulare prin glicoproteinele de membrană.

Acantoliza poate apărea în urma unui mecanism autoimun (ex. în pemfigus vulgaris), printr-o anomalie genetică (ex. pemfigus benign familial),

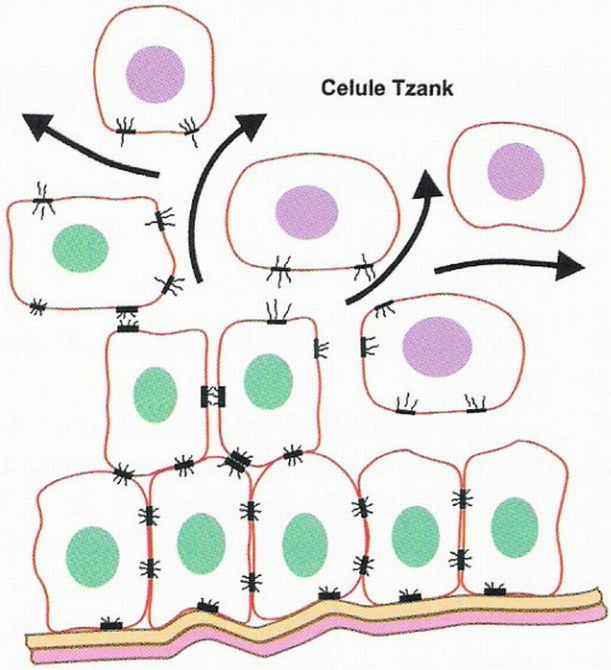


Figura 1a. Bula acantolitică ia naștere prin ruperea joncțiunilor desmozomale intercelulare, datorită unor mecanisme autoimune. Celulele separate astfel poartă numele de celule acantolitice (celule Tzank). Ex.: pemfigusul vulgar.

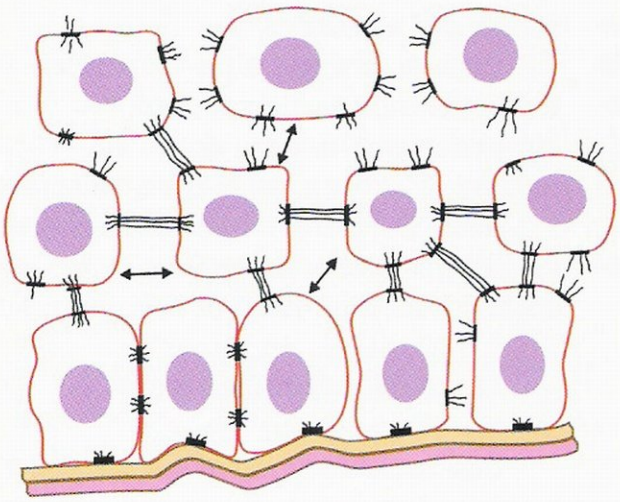


Figura 1b. Bula spongiotică apare ca urmare a unui edem intercelular marcat, care rupe joncțiunile intercelulare - ex. viroze cutaneo-mucoase, eczeme.

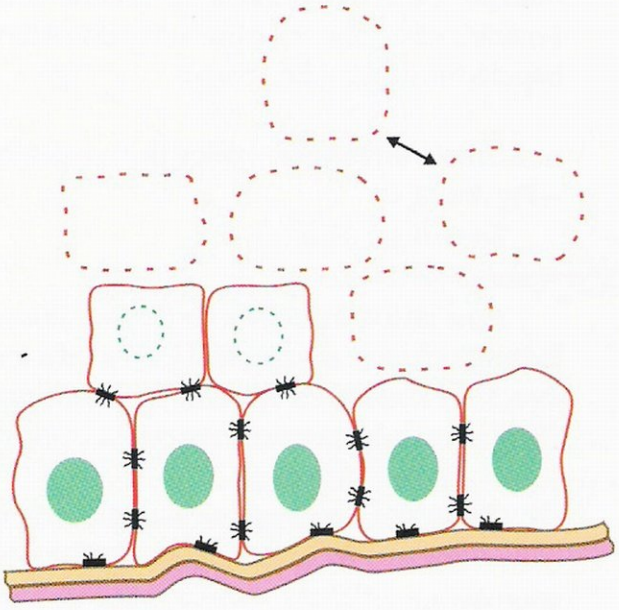


Figura 1c. Bula citolitică apare ca urmare a necrozei unor grupuri de celule epiteliale - ex. eritemul

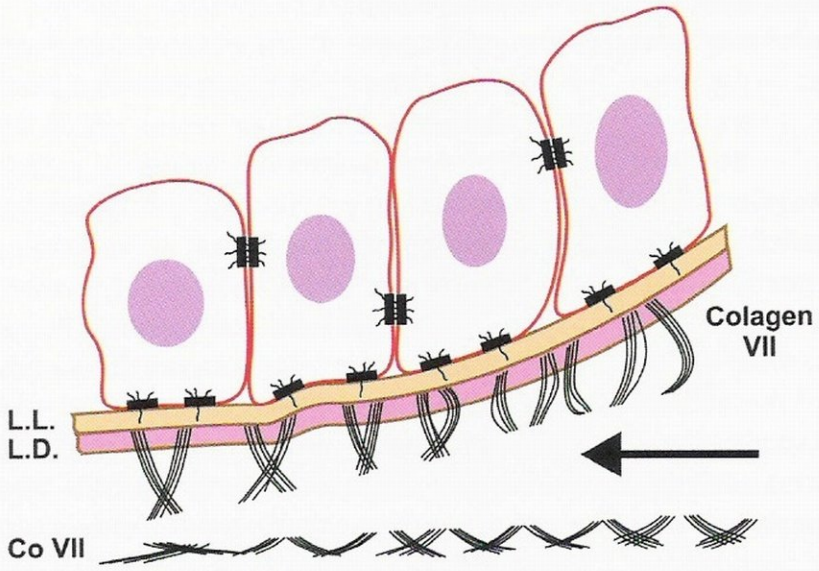


Figura 2a. Bula subepitelială se produce prin ruptura fibrelor de colagen ce fixează lamina lucida de conjunctivul subiacent. Ex.: epidermoliza buloasă distrofică. L.L. = lamina lucida, L.D. = lamina densa.

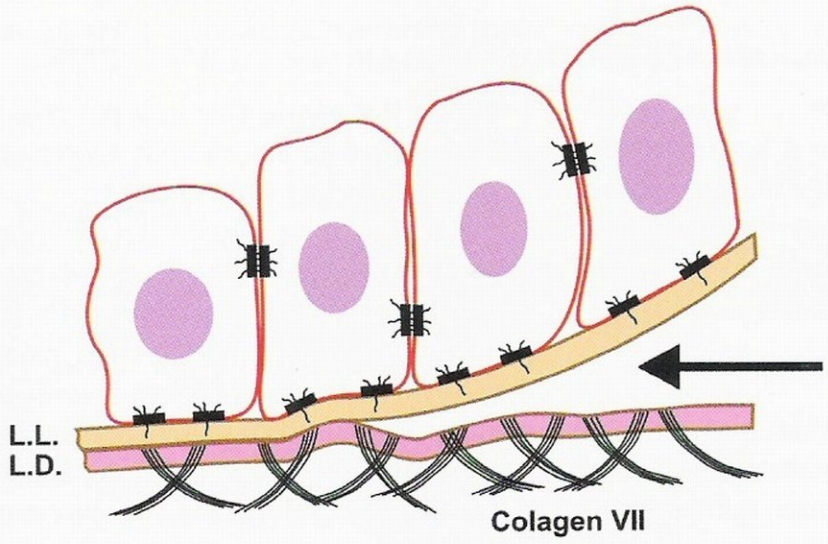


Figura 2b. Bulă joncțională (intrabazală). Clivajul are loc între straturile laminei lucida sau între aceasta și lamina densa. Ex.: epidermoliza buloasă joncțională, pemfigoidul benign.

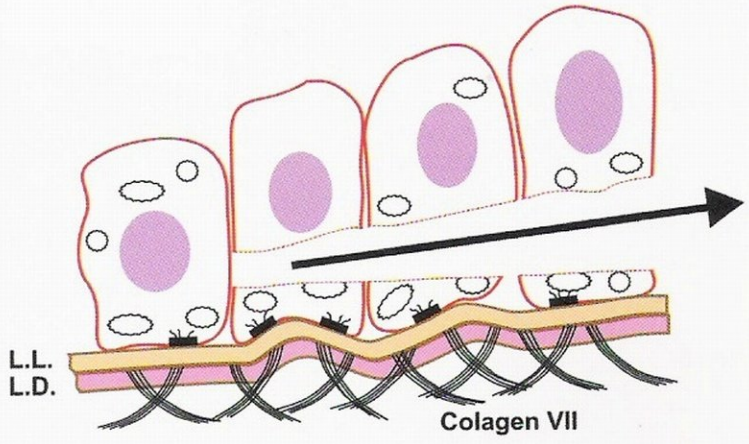


Figura 2c. Bula intrabazală apare prin distrugerea celulelor stratului bazal - ex. epidermoliza buloasă simplă, lichenul plan bulos.

printr-o transformare neoplazică (ex. carcinomul spino-celular), datorită unei toxine microbiene (ex. Impetigo bulos stafilococic).

• *Bule spongiotice*

Apar ca urmare a unui edem intercelular marcat, care destinde și apoi rupe joncțiunile intercelulare. Inflamațiile cutanate nespecifice, eczemele, virozele pot produce astfel de leziuni.

• *Bule citolitice*

Apar ca urmare a unei necroze masive a unor grupuri de celule din epiteliu, produse de agresiuni fizice, chimice sau în cadrul unor sindroame toxice (s. Lyell, eritemul polimorf).

Bulele subepidermice (subepiteliale) – Fig. 2 a, b, c.

Se subîmpart în trei tipuri:

• *Bule subepiteliale adevărate*

Clivajul se produce sub lamina densa prin distrugerea fibrelor de ancorare (colagen tip VII) ce fixează lamina densa la corion. Sunt cauze ereditare, autoimune, cum sunt epidermoliza buloasă distrofică sau epidermoliza dobândită, sau infecțioase (erizipelul bulos).

• *Bule joncționale*

Clivajul apare la lamina lucida fie ca rezultat al unei anomalii ereditare (ex. epidermoliza buloasă joncțională), fie al unui fenomen autoimun (ex. pemfigoidul bulos).

• *Bula intrabazală*

Clivajul se produce la nivelul corpului celulelor bazale, al căror pol inferior rămâne fixat pe membrana bazală, iar restul celulei se ridică, rămânând pe plafonul bulei. Practic, celulele bazale sunt distruse prin procesul patologic (ex. epidermoliza buloasă simplă). Un tip particular de bulă este cea din lichenul plan bulos, în care clivajul apare la nivelul bazelor degenerate, în urma unui proces autoimun. Clivajul apare datorită alterărilor celulare întinse din acest strat.

Multiplele afecțiuni buloase cunoscute pot fi împărțite, după sediul manifestărilor, în două grupe:

• afecțiuni cu manifestări exclusiv cutanate
• afecțiuni cu manifestări cutaneo-mucoase

Maladiile din această din urmă grupă pot prezenta și leziuni bucale. Ele pot fi împărțite în:

• maladii care debutează concomitent sau la scurt timp atât la nivelul pielii, cât și la nivelul mucoasei bucale;
• maladii la care erupția bucală precede cu mult timp erupția cutanată sau pot apărea numai la nivelul mucoasei bucale (Tabelul 1).

Acest din urma grup de afecțiuni prezintă o importanță deosebită, întrucât semnele bucale pot prevesti o extindere cutanată gravă a bolii (ex. pemfigus-ul vulgar). Din acest grup fac parte: pemfigus-ul vulgar, pemfigoidul bulos, pemfigoidul cicatricial, eritemul polimorf, lichenul plan bubos. O prezentare rezumativă a afecțiunilor buloase care pot apărea la nivelul mucoasei bucale este expusă în tabelul 2.

Tabelul 1

Afecțiuni buloase cu manifestări CONCOMITENTE cutaneo-mucoase	Afecțiuni buloase cu manifestări EXCLUSIV bucale sau care pot preceda erupția cutanată
• Epidermolisis bulosa - ereditare - dobândite • Pemfigoidul bulos • Dermatita herpetiformă • Dermatoza cu IgA liniar • Sindromul Lyell (necroliza epidermică) • Eritemul polimorf • Viroze	• Pemfigus vulgar • Pemfigoidul cicatricial • Lichenul plan bulos • Eritemul polimorf • Alergiile medicamentoase (toxidermii) • Viroze • Arsuri fizice/chimice

Maladiile buloase autoimune sunt împărțite în două grupe mari, în funcție de locul de apariție al bulei la nivelul epidermului: pemfigus și pemfigoid (2).

Pemfigusul

Termenul de pemfigus definește un grup de boli autoimune cu potențial letal, caracterizate prin bule epiteliale, care afecteaza pielea și/sau mucoasele (3).

În pemfigus sunt afectați desmozomii prin anticorpi ce acționează asupra desmogleinei (partea extracelulară a moleculelor de adeziune epitelială de tipul cadherinelor), cu formarea de depozite imune intraepiteliale. Consecința acestor depozite imune este pierderea contactului intercelular (acantoliză), ce duce la apariția veziculelor intraepiteliale (3).

Se descriu trei tipuri majore de pemfigus: *pemfigus foliaceu* (PF), *pemfigus vulgar* (PV) și *pemfigus paraneoplazic* (PNP).

În *pemfigusul foliaceu*, rareori este afectată mucoasa orală (4).

Pemfigusul paraneoplazic este caracterizat prin leziuni cutanate și mucoase. În peste 70% din cazuri este asociat cu o maladie limfoproliferativă (5).

În toate cazurile de PNP au fost descrise leziuni la nivelul cavității bucale și uneori poate fi singura localizare a PNP (6, 7). Clinic, cel mai frecvent apar eroziuni la nivelul buzelor acoperite de cruste hematice și poate fi confundat cu sindromul Steven-Johnson. Boala este de obicei refractară la tratament (1).

Tabelul 2

AFECȚIUNI VEZICULO-BULOASE CU MANIFESTĂRI BUCALE			
Virale	**Autoimune**	**Alergice**	**Agenți fizici și chimici**
• Herpes simplex • Varicela zoster • Boala mână/picior/gură • Herpangina • Rubeola	• Pemfigus vulgaris • Pemfigoid cicatricial • Pemfigoid bulos • Dermatita herpetiformă • Dermatoza cu IgA linear • Epidermolis bulosa - ereditare - dobândite • Lichenul plan bulos	• Eritemul polimorf • Sindromul Lyell (necroliza epidermică) • Reacții medicamentoase (toxidermii)	• Arsuri

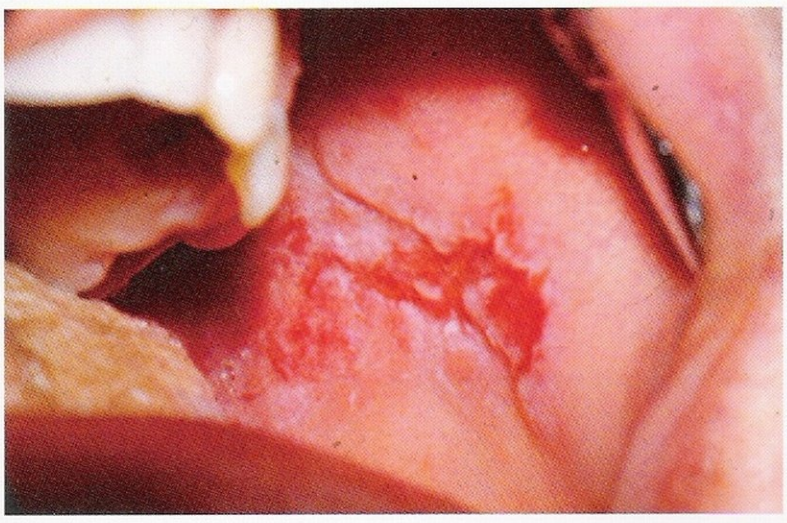


Figura 3. Leziune unică de pemfigus vulgar nemodificată de circa 9 luni.

Pemfigusul vulgar

Este cea mai frecventă formă de pemfigus.

Etiologia bolii este necunoscută, iar mecanismul patogen este autoimun. Afecțiunea interesează în mod egal ambele sexe. Factorii genetici dețin un rol important în etiologia PV (8). Boala este mai frecvent întâlnită la anumite grupe de antigene de histococmpatibilitate (HLA-DR, HLA-A10, HLA-B etc.) și la anumite subgrupe etnice.

Alți factori cu posibil rol etiologic sunt:

- Dieta – o serie de alimentare sunt considerate de unii autori având un posibil rol etiologic (9);
- Medicamente – penicilină, captopril, ce conțin radicali de sulfhidril (10); rifampicina, diclofenacul sunt implicate ocazional în etiologia PV (11, 12, 13)
- Alți factori: un studiu multicentric efectuat în Bulgaria, Brazilia, India, Statele Unite, Italia, Spania a arătat că, printre pacienții cu pemfigus, s-au găsit puțini fumători (deci fumatul nu este corelat cu frecvență crescută de PV). Mulți dintre cei cu pemfigus fuseseră expuși cronic la pesticide. Estrogenii în exces ar putea reprezenta un factor favorizant (9).

Afecțiunea se poate asocia și cu alte boli autoimune (miastenia gravis, lupus eritematos, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjogren). Poate fi întâlnită la toate grupele de vârsta, deși cel mai frecvent apare în a 4-a, a 5-a decadă de viață (1).

Aspect clinic

Leziunea primară, atât cutanată, cât și mucoasă, este bula, urmată apoi de ulcerații cronice. Prevalența afectării orale în pemfigus variază de la un autor la altul. Un studiu multicentric efectuat recent în mai multe țări a dus la următoarele concluzii: leziunile orale în pemfigus au fost întâlnite într-un procent de 92% la pacienți din Israel, de 83% în Italia și de 66% în Bulgaria (9). Există relativ puține studii în literatură referitoare la manifestările orale în pemfigusul vulgar și la conduita terapeutică; în general, diagnosticul se face cu întârziere (14). Leziunile bucale pot preceda cu 9 luni – 1 an apariția leziunilor cutanate, în circa 60% din cazuri (1) (Fig. 3). La copii, pemfigusul vulgar se însoțește rareori de leziuni în cavitatea bucală (8).

În **cavitatea bucală** bulele prezintă un plafon subțire, se sparg repede, dând naștere unor ulcerații superficiale cu contur neregulat, de întinderi variabile. Uneori, fragmente din plafonul bulei rămân atașate de marginile leziunilor sau pot acoperi ulcerațiile (Fig. 4 a, b, c). Ulcerațiile au tendința de extindere și confluare, prezentând un aspect de "hartă". O ușoară tracțiune a mucoasei vecine aparent sănătoase, duce la **clivaj epitelial** (semn Nikoski pozitiv). Caracteristicile clinice ale pemfigusului oral sunt rezumate în tabelul 3.

Tabelul 3

PEMFIGUSUL VULGAR- TABLOU CLINIC

1. **Debut** lent, insidios, fără semne generale
2. **Curs** cronic, continuu, de lungă durată
3. **Bule** cu plafon subțire, se sparg rapid

▼

4. **Ulcerații** multiple, întinse, superficiale, neinflamatorii, cu aspect nespecific, cu contur neregulat în formă de hartă.
5. **Localizare**
   - pe mucoasa care nu acoperă osul
   - buze, jugal, văl palatin, planșeu, limbă
   - predominat în zonele posterioare ale gurii
6. Semn Nikolsky +
7. **Adenopatie** absentă.

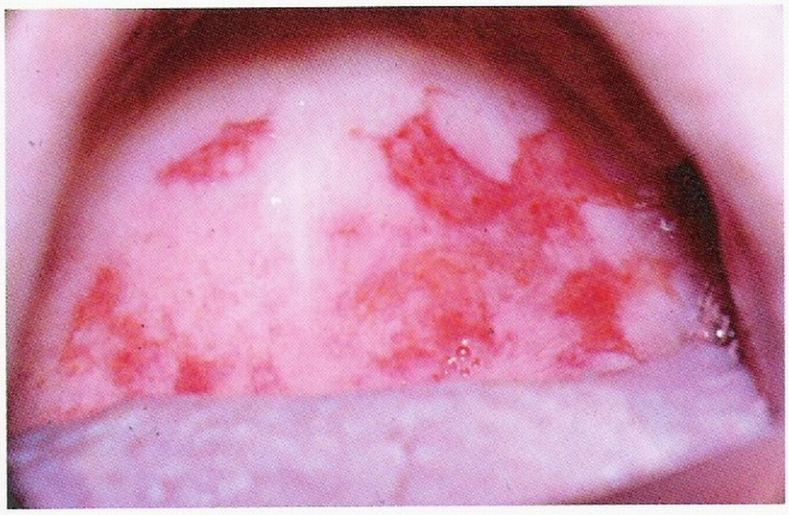


Figura 4a. R.I. Pemfigus vulgar. Leziuni erozive la nivelul vălului.

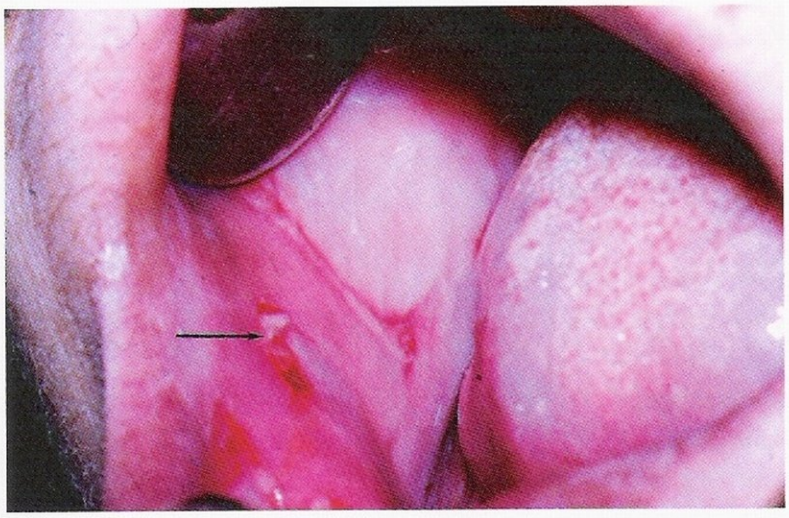


Figura 4b. R.I. Pemfigus vulgar. Leziuni jugale drepte. Se observă o bulă spartă cu resturi de epiteliu pe margine.

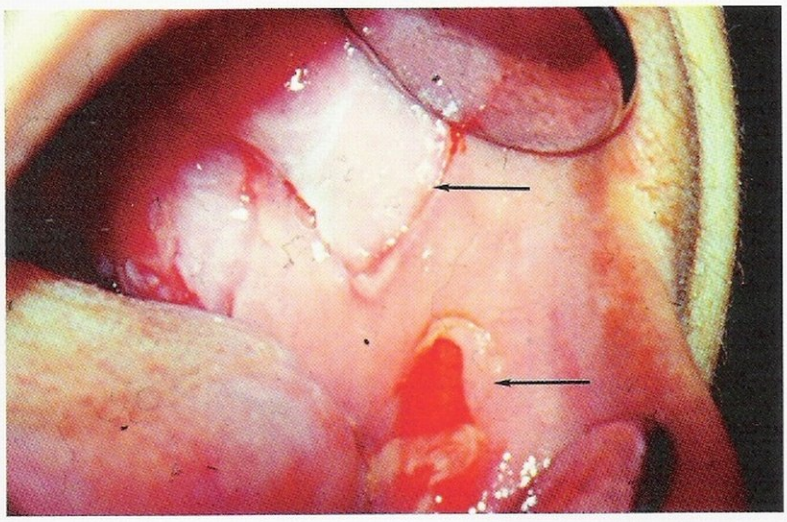


Figura 4c. R.I. Pemfigus vulgar. Leziuni jugale stângi. Se observă o ulcerație acoperită cu epiteliu necrotic și o bulă spartă cu resturi de epiteliu pe margine.

Localizarea leziunilor

Este mai frecventă în partea posterioară a cavității bucale: mucoasa jugală, palat, fața ventrală a limbii, buze (Fig. 5 a, b, c). Ulcerațiile nu lasă cicatrici după vindecare (15).

Maladia poate debuta uneori într-o manieră nespecifică, cu localizare strict gingivală, sub forma unei gingivite descuamative atipice (Fig. 6). În această situație leziunile sunt greu de diagnosticat ca fiind buloase. Treptat însă, pe măsură ce boala avansează, poate apărea tendința de descuamare și bule.

Simptomatologia

Este proporțională cu întinderea leziunilor. Ulcerațiile cronice fără tendință de vindecare produc usturimi și dureri accentuate la alimentație, fonație etc.

Patogenie

În sângele bolnavilor au fost puși în evidență autoanticorpi de tip IgG dirijați împotriva complexelor desmozomi-tonofilamente, de la nivelul celulelor stratului spinos. Desmozomii sunt structuri membranare, având atât funcție de adeziune celulară între keratinocite, cât și un loc pe care se fixează filamentele de keratină ale citoscheletului. Desmozomii de la nivelul mucoasei orale au în componență cadherine de tip desmogleina 3, spre deosebire de cei de la nivelul pielii, care conțin desmogleină de tip 1 și tip 3 (16).

Odată fixați pe antigenul țintă, anticorpii activează, se pare, un complex de enzime proteolitice intracelulare, care duc la distrugerea joncțiunilor desmozomale, ducând astfel la separarea celulelor între ele, proces numit acantoliză. În general gradul de acantoliză este direct proporțional cu concentrația anticorpilor circulanți. Fixarea anticorpilor intercelulari are ca rezultat secundar și activarea complementului principal pe cale clasică, fapt ce duce la agravărea leziunilor primare (17).

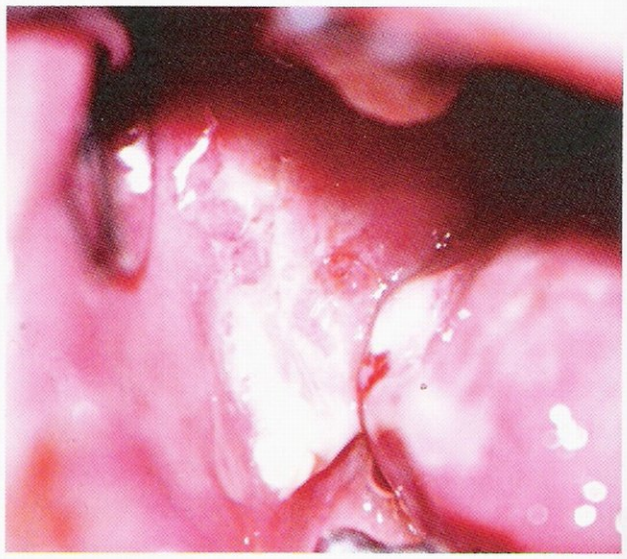


Figura 5a. I.M. Pemfigus vulgar. Leziuni jugale întinse sub ""formă de hartă"".

Figura 5b. I.M. Pemfigus vulgar. Leziuni ale roșului de buză.

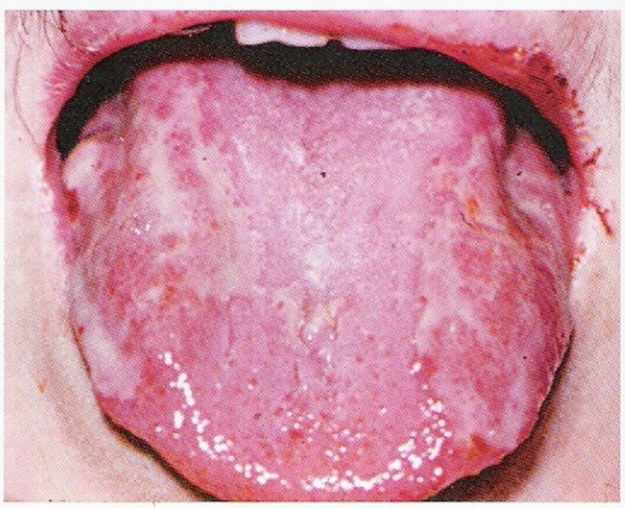


Figura 5c. I.M. Pemfigus vulgar. Leziuni întinse la nivelul fetei dorsale a limbii.

Figura 5a. I.M. Pemfigus vulgar. Leziuni jugale întinse sub ""formă de hartă"".

Aspectul histologic

Leziunea caracteristică este "clivajul" epitelial cu formarea de fisuri, apoi vezicule și bule, în stratul spinos, ca rezultat al procesului de acantoliză (separarea keratinocitelor unele de altele). Bula formată este suprabazală (Fig. 7a). Un element caracteristic este prezența celulelor bazale ce rămân pe poziție la nivelul planșeului bulei. În dermul superficial întâlnim infiltrat inflamator mediu (1). În cavitățile rezultate pot fi observate celule libere, flotante, cu o morfologie specială, numite *celule Tzanck*. Ele prezintă o formă sferoidală, cu nucleu mărit hipercromatic și servesc ca elemente orientative de diagnostic pentru un examen citologic din leziune (Fig. 7b). Examenul definitiv trebuie completat printr-o biopsie și/sau printr-un examen de imunofluorescență directă.

Imunofluorescența directă efectuată în mucoasa vecină leziunilor pune în evidență prezența de anticorpi de tip IgG și fracțiunea C3 la nivelul substanței intercelulare din stratul parabazal și spinos, cu aspect de rețea (în „fagure" sau „plasă") (18) (Fig. 8).

Imunofluorescența indirectă efectuată pe țesuturi de control (epiteliu bucal normal) pune în evidență prezența și concentrația anticorpilor circulanți, întâlniți la peste 80% din pacienții cu boala activă (18). Imunofluorescența indirectă este utilă pentru evaluarea prognosticului bolii și a modulării terapiei, deoarece determinarea AC anti-Dsg 3 și Dsg-1 ne poate da informații utile cu privire la activitatea bolii (19).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv numai pe baza aspectului clinic în cazul bolilor caracterizate prin leziuni veziculobuloase, erozive sau ulcerative ce afectează mucoasa bucală sau gingia este dificil. Mai mult, aspecte clinice ca semnul Nicolsky pozitiv nu sunt specifice.

Este foarte important ca diagnosticul de PV să se stabilească cu certitudine și cât mai repede, astfel încât să se poată începe tratamentul specific.Pe lîngă aspectul clinic al leziunilor și istoricul acestora, pentru stabilirea diagnosticului este nevoie de examen histopatologic și IF directă.

Diagnosticul diferențial

Se va face în principal cu celelalte afecțiuni generatoare de leziuni veziculare-buloase la nivelul mucoasei bucale: pemfigoidul cicatriceal, pemfigoidul bulos, lichenul plan bulos, eritemul polimorf și dermatita herpetiformă (8).

De asemenea, diagnosticul diferențial al PV trebuie făcut cu toxidermiile buloase, reacții alergice nespecifice cu localizare la nivelul mucoasei bucale. Istoricul afecțiunii și tendința de vindecare spontană ne ajută în stabilirea diagnosticului.

Formele cu leziuni mai reduse în suprafață vor fi diferențiate de aftoza acută sau de erupțiile primare herpetice. În acestea din urmă, istoricul, lipsa semnului Nikolski, aspectul histologic, examenul virusologic și răspunsul rapid la tratament sunt elemente de diferențiere sigure.

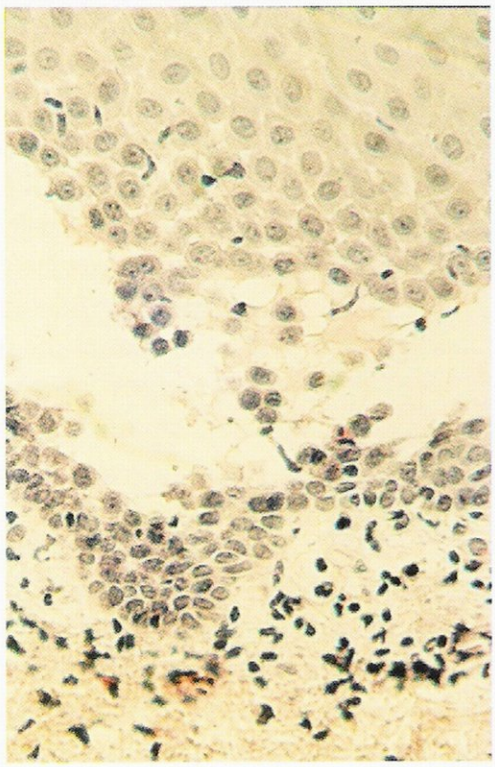


Fig 7a. Pemfigus vulgar. Imagine histologică Se poate observa acantoliză cu clivaj în stratul spinos. Col HE. Ob.10X.

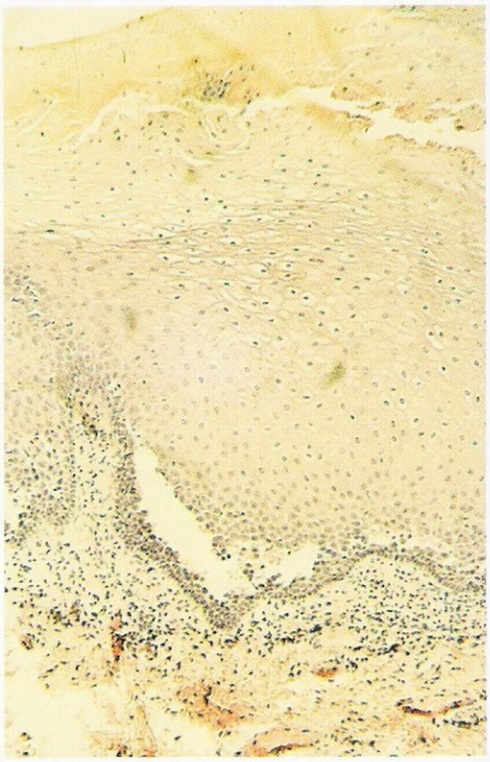


Fig 7b. Pemfigus vulgar același caz. Se poate observa clivaj intraepitelial cu formarea de spații și celule acantolitice Tzanck în bulă.

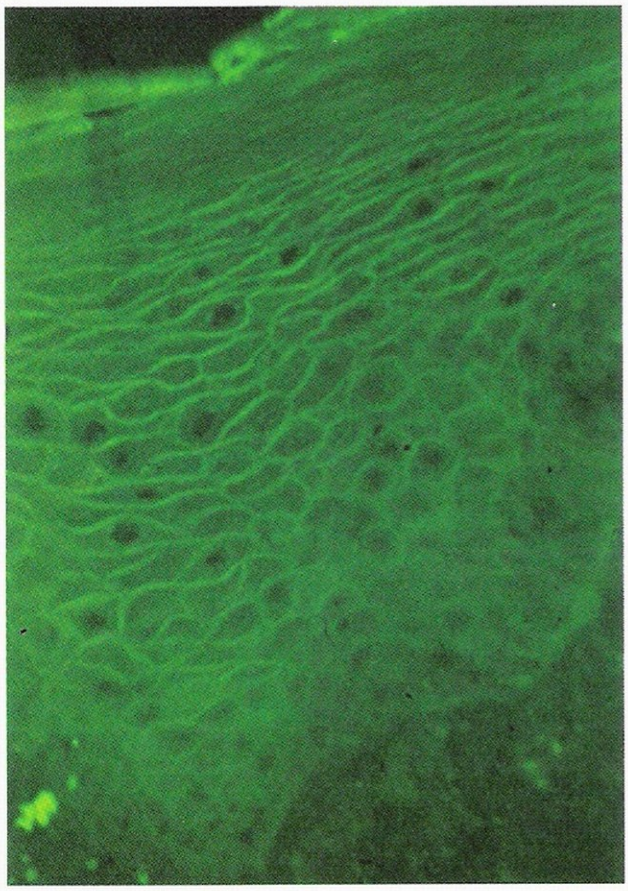


Figura 8. Pemfigus vulgar. Imunofluorescență directă cu antiser antiIgG. Se poate observa prezența anticorpilor la nivelul zonelor intercelulare din stratul spinos generând imagine "în plasă". Straturile bazale și parabazale sunt negative.

Tratament

Pemfigus-ul vulgar este o afecțiune generală dermatologică cu manifestări bucale. În absența unui tratament sistemic, leziunile orale din pemfigus vulgar sunt urmate de apariția leziunilor cutanate sau, mai rar, de leziuni la nivelul altor epitelii, cum ar fi esofagul. Prognosticul său este rezervat și depinde în mare măsură de instituirea unui tratament rapid. Acest tratament este de competența medicului dermatolog sau a unor alte servicii specializate. Terapia sistemică imunosupresoare se impune obligatoriu în tratamentul PV. Ca alternative ale corticoterapiei amintim: azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina etc. Printre posibilitățile

terapeutice recente, rituximab (anticorpi monoclonali anti-CD20), inhibitori de proteinază etc., cu rezultate promițătoare. Tratamentul este de lungă durată și pune numeroase probleme, datorită efectelor secundare ale medicamentelor folosite (19, 20).

Leziunile din cavitatea bucală pot fi tratate cu corticosteroizi topici dacă sunt unica manifestare a bolii și titrul de anticorpi este scăzut. Dar, de cele mai multe ori, terapia topică nu este suficientă și se impune corticoterapie sistemică. Uneori, leziunile de pemfigus din cavitatea bucală răspund prost la corticorterapie. În aceste cazuri este necesar să se asocieze și alte imunosupresoare (azatioprină, ciclofosfamidă). Pacienții cu leziuni orale trebuie să păstreze o bună igienă locală, să reducă la minim iritațiile.

Incidența remisiei în PV nu este clară. Nu se știe dacă tratamentul suprimă doar manifestările bolii și astfel trebuie continuat permanent, sau induce o remisie completă și de lungă durată, care permite ca terapia să fie discontinuă. În practică, evoluția bolii urmează mai multe căi: o parte din pacienți intră într-o remisie completă și de durată, în timp ce alții nu intră niciodată într-o remisie completă. Este probabil că o remisie completă este legată de severitatea și extinderea inițială a bolii, ca și de răspunsul inițial la tratament.

Afecțiunile buloase autoimune subepiteliale sunt reprezentate de multiple boli cu localizare cutanată și/sau la nivelul cavității bucale, caracterizate prin aspecte clinice comune, consecință a bulelor subepiteliale.

La ora actuală, în grupul pemfigoid se reunesc mai multe entități patologice cu aspecte clinice asemănătoare, ce pot interesa pielea, mucoasa bucală, alte mucoase, singure sau în asociere.

Diferitele subtipuri de pemfigoid sunt date de sediul biochimic de depunere a imunoglobulinelor de la nivelul membranei bazale (diferitele proteine componente).

Astfel, sub termenul de pemfigoid se reunesc următoarele afecțiuni: pemfigoid cicatricial (pemfigoid benign al mucoaselor), pemfigoidul bulos, pemfigoid gestationes, anti-p200, anti-p105, anti-p450 pemfigoid, liched plan pemfigoid, dermatita herpetiforma, boala cu IgA liniar, epidermoliza buloasă dobândită, lupus eritematos sistemic bulos (21).

2. Pemfigoidul cicatriceal (pemfigoidul benign al mucoaselor)

Este o afecțiune buloasă de natură autoimună, mai puțin gravă decât pemfigusul vulgar, care interesează mucoasa bucală, conjunctivă, mucoasa laringiană, genitală și doar în mod excepțional pielea. Leziunile cutanate apar după cele bucale. Etiologia afecțiunii este necunoscută. Ocazional, poate fi dat de medicamente cum ar fi Furosemidul (22). Nu există predispoziție legată de rasă sau de zona geografică. Sexul feminin este mai frecvent interesat. Afecțiunea apare în special la persoanele în vârstă, foarte rar la tineri sau copii. Frecvența ei este de trei ori mai mare în rândul populației decât cea a pemfigusului (0,5-3,2 la 100.000 locuitori, pe an) (23).

Aspect clinic

Mucoasa orală este adesea locul de debut al leziunilor (24). Acestea sunt destul de polimorfe. Se pot observa leziuni erozive, leziuni atrofice ale gingiei (gingivita descuamativă), bule de dimensiuni variabile care se sparg, dând naștere unor ulcerații cronice, care la vindecare pot da naștere unor cicatrice retractile. Bula este de tip subepitelial, cu plafon gros. Uneori, se pot observa endobucal bule intacte, cu conținut sero-sangvinolent (Fig. 9). Prin spargerea bulelor iau naștere ulcerații sângerande, pe ale căror margini mai pot fi vazute resturi de epiteliu necrozat (Fig. 10 a și b).

În formele incipiente ale leziunii, aceste ulcerații se pot vindeca spontan, pentru a reapărea ulterior. Un rezumat al aspectului clinic este prezentat în tabelul 4.

Leziunile gingivale sunt frecvent întâlnite. La acest nivel se pot observa eritem, eroziuni, ulcerații și bule de întindere variabilă. Leziunile au un curs cronic cu pusee de exacerbare și ameliorare. Pemfigoidul cicatricial se poate manifesta sau poate de-

Tabelul 4

PEMFIGUSUL CICATRICIAL- TABLOU CLINIC

1. **Debut** lent, insidios, fără semne generale
2. **Curs** cronic, evoluție clinică (remisiuni/exacerbări)
3. **Bule** cu plafon gros, uneori conținut rozat, se sparg mai greu

▼

4. **Ulcerații** mai restrânse, cu resturi de epitelii pe suprafață
5. **Localizare** • Bucală: pe mucoasa fixă, gingii, palat dar și jugală, limbă
   • Alte mucoase: conjunctivă, uretră, vagin, rect
6. Uneori lasă cicatrici retractile după vindecare
7. Semn Nikolsky +
8. **Adenopatie** absentă

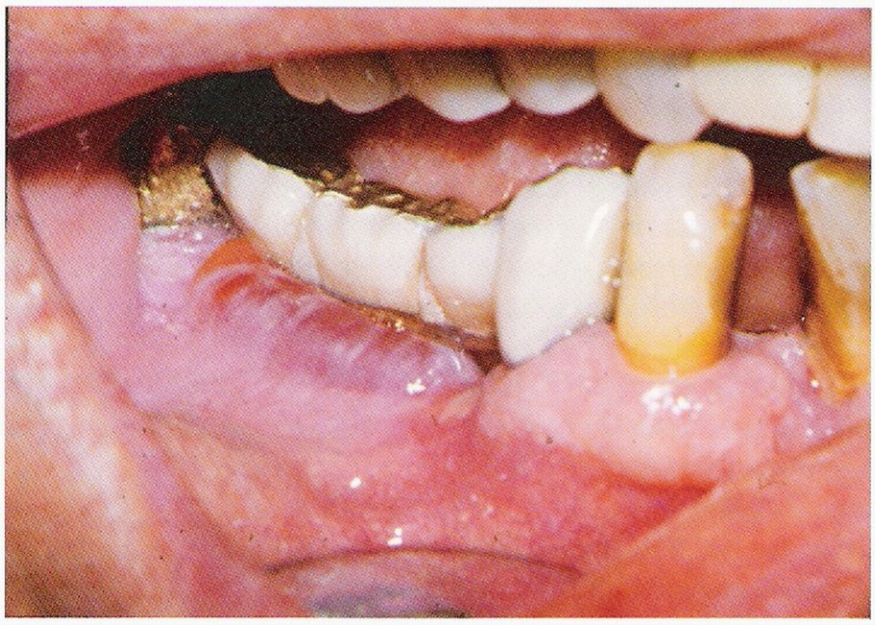


Figura 9. Pemfigoid cicatricial. Se poate observa bula intactă cu conținut sero-hematic la nivelul crestei edentate sub corpul de punte.

buta numai sub forma *gingivitei descuamative* (Fig. 11). Gingivita descuamativă se poate asocia și cu alte localizări endobucale. În ordinea frecvenței sunt interesate: mucoasa palatină, jugală, fața ventrală a limbii și planșeul bucal (Fig 12 a, b); rareori se localizează la nivelul buzelor. O caracteristică clinică importantă a pemfigoidului cicatriceal este că leziunile se întâlnesc frecvent la nivelul mucoasei fixe (gingie, palat dur). Leziunile bucale generează tulburări funcționale, uneori importante, agravate de faptul că igiena bucală este dificil de efectuat. Concomitent, afecțiunea poate genera leziuni oculare și, mai rar, cutanate sau ale altor mucoase (laringe, esofag, mucoasa nazală) (23) (Fig 13 a, b, c).

Cancerele solide sunt întâlnite mai frecvent la acești pacienți, comparativ cu populația generală. Unele cazuri de pemfigoid cicatricial au fost asociate cu limfoame de tip B (25).

Patogenie

La nivelul membranei bazale au fost puse în evidență depozite de imunoglobuline și complement localizate la nivelul laminei lucida. Prezența acestor depozite atrag la acest nivel polimorfonucleare, neutrofile și eozinofile, care prin proteazele lizozomale eliberate duc la distrugeri ale membranei bazale. Leziunile pot fi accentuate și prin activarea complementului. Rezultatul final este clivajul membranei bazale pe întinderi variabile, cu separarea epiteliului de corion și formarea unor vezicule și *bule de tip subepitelial* (Fig. 14). Au fost

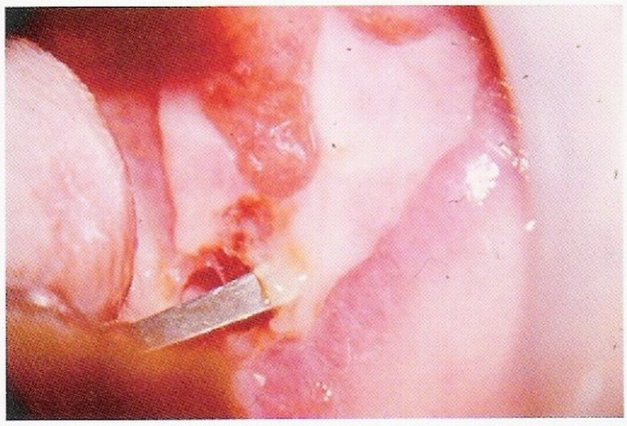


Figura 10 C.E. Pemfigoid cicatricial. Se observă bulă spartă cu menținerea epiteliului necrozat pe suprafața leziunii.

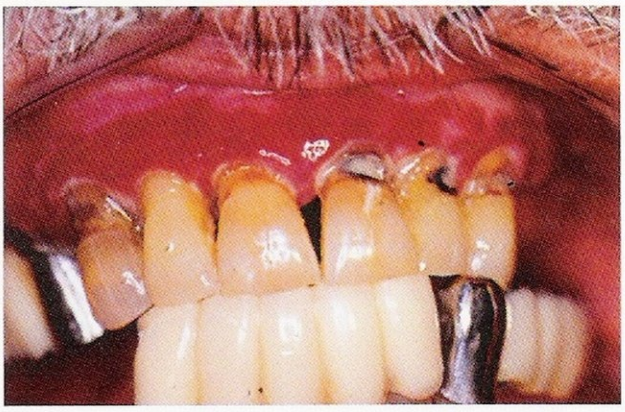


Figura 11. Pemfigoid cicatricial. Gingivită descuamativă ca leziuni unică bucală.

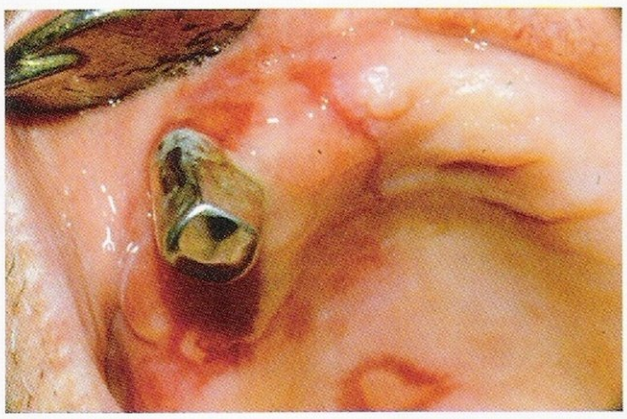


Figura 12a. Pemfigoid cicatricial. Leziuni buloase prezente numai la nivelul palatului dur.

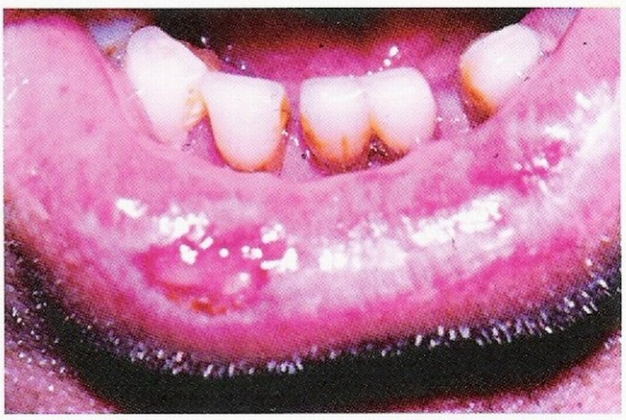


Figura 12b. Pemfigoid cicatricial. Leziune buloasă la nivelul roșului de buză inferioară.

descrise cel puțin zece componente distincte ale membranei bazale, ce pot deveni autoantigene în maladiile buloase subepiteliale (24).

S-au descris cel puțin șase subtipuri de pemfigoid benign al mucoaselor cu aspecte clinice diferite în ceea ce privește țesuturile afectate:

- Pemfigoid oral cu leziuni numai în cavitatea bucală
- Anti-epiligrin pemfigoid, ce se caracterizează prin leziuni cutanate și mucoase
- Anti-BP Ag pemfigoid bulos, cu leziuni cutanate și mucoase, uneori și ale altor mucoase
- Pemfigoid ocular.

Spre deosebire de pemfigus, în pemfigoidul cicatriceal nu au fost puși în evidență anticorpi circulanti anti membrana bazală.

Aspect histologic

Pemfigoidul cicatriceal se caracterizează prin clivaj subepitelial cu separarea epiteliului de corion. Acantoliza nu este prezentă. La nivelul corionului se observă un infiltrat de intensitate variabilă cu limfocite, uneori eozinofile și deseori plasmocite. Vasele din corionul superficial apar dilatate, iar în corionul profund pot fi observate uneori infiltrate inflamatorii (24).

Imunofluorescența directă

Pune în evidență, în peste 80% din cazuri, depozite omogene de IgG și complement (C3, C4, C1,2) de-a lungul membranei bazale. Aceste depozite sunt foarte asemănătoare cu cele din pemfigoidul bulos (Fig. 15).

Fig 13. Pacient cu multiple leziuni de pemfigoid cicatricial al mucoaselor.

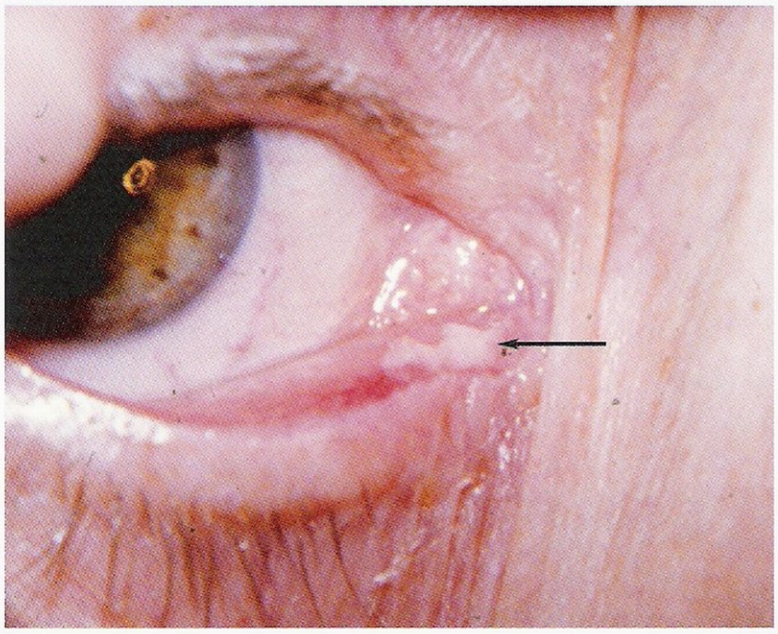


Figura 13a. D.E. Pemfigoid cicatricial. Leziuni la nivelul unghiului intern al ochiului.

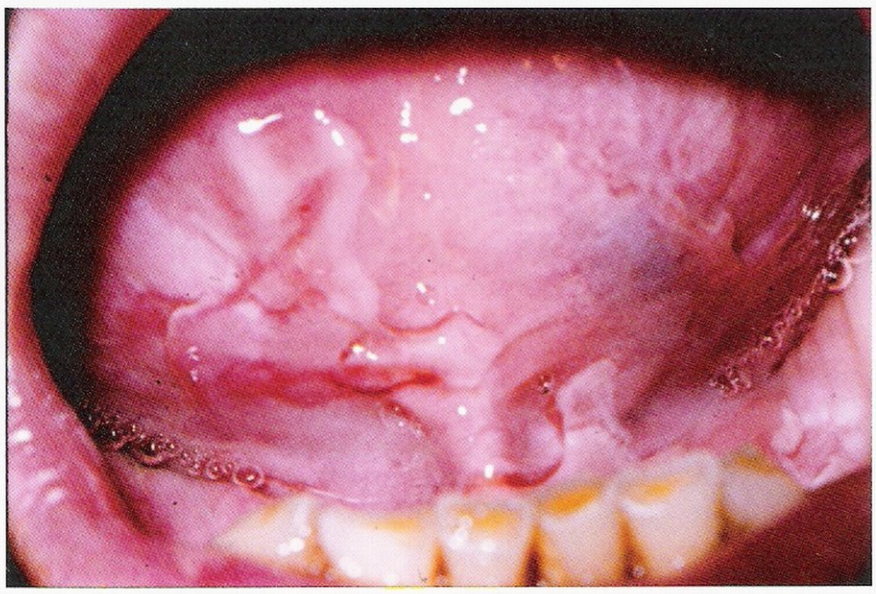


Figura 13b. D.E. Pemfigoid cicatricial. Leziuni la nivelul planșeului bucal.

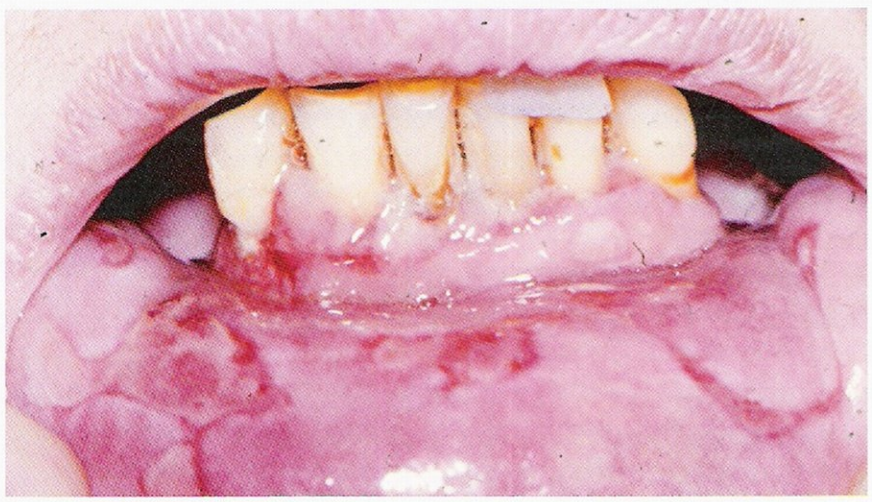


Figura 13c. D.E. Pemfigoid cicatricial. Leziuni la nivelul mucoasei labiale inferioare.

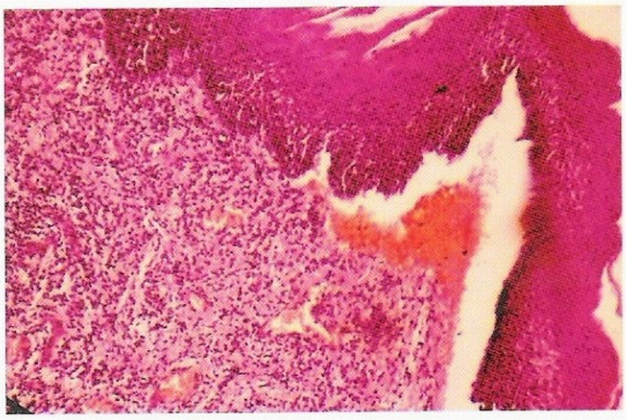


Figura 14. Pemfigoid cicatricial.Imagine histologică: clivaj subepitelial cu formarea de bule cu conținut hematic. Col. HE. Ob.10X.

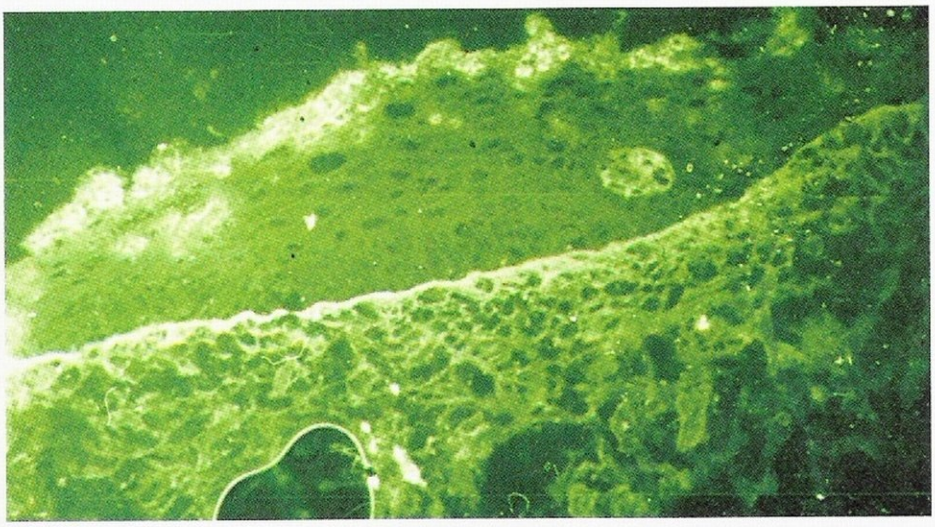


Figura 15. Pemfigoid cicatricial. Imunofluorescentă directă cu antiser antiIgG. Se poate observa depunerea de imunoglobuline la nivelul membranei bazale.

Ea este utilă deoarece:

- Un rezultat pozitiv confirmă diagnosticul de maladie buloasă autoimună subepitelială
- Diferențiază maladiile cu anticorpi de tip IgG (pemfigoid bulos, pemfigoid cicatricial, epidermoliza buloasă dobândită) de cele cu anticorpi de tip IgA (dermatita herpetiformă și boala cu IgA liniar) (26).
- Prognosticul afecțiunii este mult mai puțin grav decât în pemfigus-ul vulgar. Totuși, cursul cronic, caracterul recidivant și tulburările funcționale generate produc suferințe de durată bolnavilor.

Diagnostic pozitiv și diferențial

Trebuie făcut cu pemfigusul vulgar, lichenul plan bulos, pemfigoidul bulos (leziunile cutanate predomină), iar în cazul leziunilor gingivale și cu lupusul eritematos discoid sau reacțiile alergice de contact (27). Diagnosticul clinic orientativ se face în urma istoricului afecțiunii, aspectului clinic al leziunilor, tipului bulelor și localizării lor.

Diagnosticul de certitudine se face prin examen histopatologic și imunofluorescență directă (28).

Tratament

În cazurile cu gravitate lezională medie, corticoterapia locală în aplicații topice sau în adezivi de mucoasă și intralezional este suficientă (28). Se folosesc corticoizii cu acțiune intensă (betametazon, flocinoid, clobetasol propionat 0,05%, în 2-3 aplicații pe zi, 9-24 săptămâni, în bază adezivă). Utilizarea de triamcinolon acetonid intralezional (diluție 5-10 mg la ml) poate fi utilă pentru tratamentul unor leziuni erozive izolate. În cazuri grave, cu leziuni întinse și recidive repetate, tratamentul de electie rămâne terapia sistemică. Dapsona este folosită ca terapie inițială. Dacă pacienții nu răspund la tratamentul cu Dapsona, sunt utilizați corticosteroizii pe cale sistemică, imunosupresoare, sau o combinație de doze mari de corticosteroizi IV și ciclofosfamidă (24).

Bibliografie

1. Fellner MJ, Sapadin AN – "Current Therapy of Pemphigus Vulgaris", The Mount Sinai Journal of Medicine 2001;68:268-278.

2. Cotell Stephanie, Robinson ND, Chan LS – „Autoimmune Blistering Skin Diseases", Am J Emerg Med 2000;18:288-299.

3. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K et al. – „Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris", Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:7658-7662.

4. Mahe A, Flageul B, Cisse I, Keita S, Bobin P – „Pemphigus in Mali: a study of 30 cases", Br J Dermatol 1996;134:114-119.

5. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L et al. – „Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations", Oral Oncol 2004;40:553-562.

6. Allen CM, Camisa C – „Paraneoplasic pemphigus: a review of the literature", Oral Dis 2000;6:208-214.

7. Bialy-Golan A, Brenner S, Anhalt GJ – „Paraneoplastic pemphigus: oral involvment as the sole manifestation", Acta Derm Venereol 1996;76:253-254.

8. Black M, Mignogna MD, Scully C – „Pemphigus vulgaris", Oral Diseases 2005;11:119-130.

9. Brenner S, Tur E, Shapiro J et al. – "Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire", Int J Dermatol 2001;40:562-569.

10. Shapiro M, Jimenez S, Werth VP – "Pemphigus vulgaris induced by D-penicillamine therapy in a patient with systemic sclerosis", J Am Acad Dermatol 2000;42:297-299.

11. Kaplan RP, Potter TS, Fox JN – "Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors", J Am Acad Dermatol 1992;26:364-366.

12. Matz H, Bialy-Golan A, Brenner S – "Diclofenac: a new trigger of pemphigus vulgaris?", Dermatology 1997;195:48-49.

13. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S – "The induction of pemphigus by phenol drugs", Int J Dermatol 1999;38:888-892.

14. Scully C, Paes de Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ – „Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions", Br J Dermatol 1999;140:84-89.

15. Zegarelli DJ, Zegarelli EV – "Intraoral pemphigus vulgaris", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977;44:384-393.

16. Becker BA, Gaspari AA – "Pemphigus vulgaris and vegetans", Dermatol Clin 1993;11:429-452.

17. Kowalewski C et al. – "Cell-cell junctions in acantholytic diseases. Junction proteins in nonimmune and autoimmune acantholysis", Arch Dermatol Res 2001;293:1-11.

18. Krasny SA, Beutner EH, Chorzelski TP – "Specificity and sensitivity of indirect and direct immunofluorescence findings in the diagnosis of pemphigus", in Krasny SA, Beutner EH, Chorzelski TP, editors, *Immunopathology of the skin*, 3rd ed. New York:John Wiley; 1987, pp 207-247.

19. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T – "Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3", Br J Dermatol 2002;147:261-265.

20. Wu SJ, Tanphaichitr A, Ly M – "Recent advances in dermatology", Clin Pediatr Med Surg 2002;19:65-78.

21. Verdolini R, Cerio R – "Autoimmune subepidermal bullous skin diseases: the impact of recent findings for the dermatopathologist", Virchows Arch 2003;443:184-193.

22. Van Joost T, Van't Veen AJ – "Drug-induced cicatricial pemphigoid and acquired epidermolysis bullosa", Clin Dermatol 1993;11:521-527.

23. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ et al. – "The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators", Arch Dermatol 2002;138:370-379.

24. Bagan J, Muzio LL, Scully C – "Mucous membrane pemphigoid", Oral Diseases 2005;11:197-218.

25. Aractingi S et al. – "Subepidermal autoimmune bullous skin diseases associated with B-cell lymphoproliferative disorders", Medicine (Baltimore), 1999;78:228-235.

26. Mutasim DF – "The accuracy of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differentiating subepidermal bullous diseases", Arch Dermatol 1997;133:1158-1160.

27. Nousari HC, Anhalt GJ – "Bullous skin diseases", Curr Opin Immunol 1995;7:844-852.

28. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A – "Blistering disorders: diagnosis and treatment", Dermatol Ther 2003;16:214-223.

Manifestări alergice în stomatologie

Cavitatea bucală este confruntată permanent cu multiple substanțe alergizante, provenind din alimente, medicamente, produsele de igienă, materiale și substanțe dentare etc. Cu toate acestea, manifestările alergice în stomatologie sunt puțin frecvente. Acest fapt se datorează particularităților fiziologice și imunitare ale cavității bucale, și anume: prezența IgA-ului secretor din salivă, barierelor naturale de apărare ale mucoasei, sistemului amigdalian, precum și contactului relativ scurt al substanțelor alergizante cu suprafața mucoasei. Atunci când totuși apar, ele fie sunt materializarea locală a unor conflicte imunitare generale, fie reacții alergice de contact.

Incidența acestor reacții este greu de apreciat, din mai multe motive: sunt afecțiuni pasagere, deseori nerepetitive și fără o simptomatologie prea supărătoare. Chiar atunci când apar, ele îmbracă un tablou clinic deseori nespecific, care poate simula o serie de alte afecțiuni, diagnosticul pozitiv rămânând incert. Uneori, numai caracterul repetitiv al episoadelor și urmărirea atentă a bolnavilor fac ca aceste reacții să fie diagnosticate cu certitudine. Astfel, este util ca medicii practicieni să fie familiarizați cu manifestările clinice ale acestor afecțiuni, unele din ele constituind chiar o urgență majoră.

Clasificare

Până în prezent există puține studii privind incidența reacțiilor alergice în stomatologie. Din reunirea datelor existente și pe baza datelor serviciului de Medicină-Patologie Orală din ultimii 15 ani (7,28), se poate propune următoarea clasificare:

I. Reacții generale cu manifestări bucale

1. Reacții alergice de tip anafilactic
   - Angioderm
   - Stomatita anafilactică sistemică
   - Stomatita de contact (atopică) – vezi reacțiile locale.
2. Eritemul fix post medicamentos
3. Reacții alergice de tip II (purpurice, hemoragice)
4. Eritemul polimorf și erupții ulcerative acute tip toxidermii buloase
5. Lichenul plan medicamentos.

II. Reacții alergice de contact

1. Stomatita de contact (stomatita atopică, eczema de contact)
   - Gingivita cu plasmocite / Glosita cu plasmocite
2. Reacții lichenoide și keratoze de contact.

I. Reacții alergice generale cu manifestări oro-faciale

Sunt rezultatul unui conflict imunitar general, având ca localizare cavitatea bucală și uneori regiunile învecinate. Prezintă aspecte clinice variate, polimorfe, și au la bază mecanisme fiziopatologice, atât imunitare, cât și neimunitare. O parte din ele pot fi încadrate în tipurile de hipersensibilitate descrise de Gell și Coombs în 1975 (1); nu este exclusă nici posibilitatea asocierii unor mecanisme fiziopatologice diferite.

1. Reacții alergice de tip anafilactic (tip I)

Presupun un contact prealabil cu antigenul, au la bază un mecanism alergic cu mediere IgE, fixarea complexelor alergen-IgE pe mastocite, urmată de degranularea acestora și eliberarea de substanțe vazo-active (Fig.1).

• ***Angioedemul*** – este o reacție alergică de tip imediat, caracterizată prin tumefacție a buzelor și țesuturilor învecinate (obraz, pleoape), produsă de o serie de alergene alimentare, medicamentoase sau de altă natură pătrunse pe cale generală. Reacția debutează uneori prin senzație de prurit sau usturime locală, urmată de tumefacția rapidă a părților moi orofaciale: buze, planșeu bucal, limbă și, mai grav, laringe. Edemul este moale, difuz și prezintă de cele mai multe ori o dispoziție simetrică (Fig. 2). Zonele interesate pot prezenta uneori un aspect eritematos. Uneori, această reacție poate fi extinsă și brutală, interesând planșeul bucal și baza limbii, ducând astfel la tulburări respiratorii acute. (Figura 3 a și b) .Fenomenele se pot însoți de eritem și reacție urticariană a tegumentelor feței.

O formă rară de angioedem se poate întâlni în cazul deficitului de factori inhibitori al C_1-esterazei (C_1-INH). Acest deficit poate să fie ereditar sau dobândit (în cazul unor sindroame limfo-proliferative). În ambele situații, angioedemul se produce prin activare excesivă a complementului. La acești bolnavi, chiar și traume minore, cum ar fi manevrele stomatologice, pot precipita declanșarea angioedemului (2).

De asemenea, există anumite forme de angioedem dobândit, de cauză neimunitară, produs de medicamente care acționează direct asupra mastocitelor, ducând la degranularea lor și eliberarea de mediatori ai inflamației (ex. indometacinul, captoprilul sau enalaprilul) (3, 4).

Diagnostic diferențial – se va face cu deficitul ereditar de C_1-inhibitor-esterază sau angioedemul prezent în cazul afecțiunilor cu concentrații mari de complexe imune circulante (lupus eritematos diseminat, infecții virale sau bacteriene).

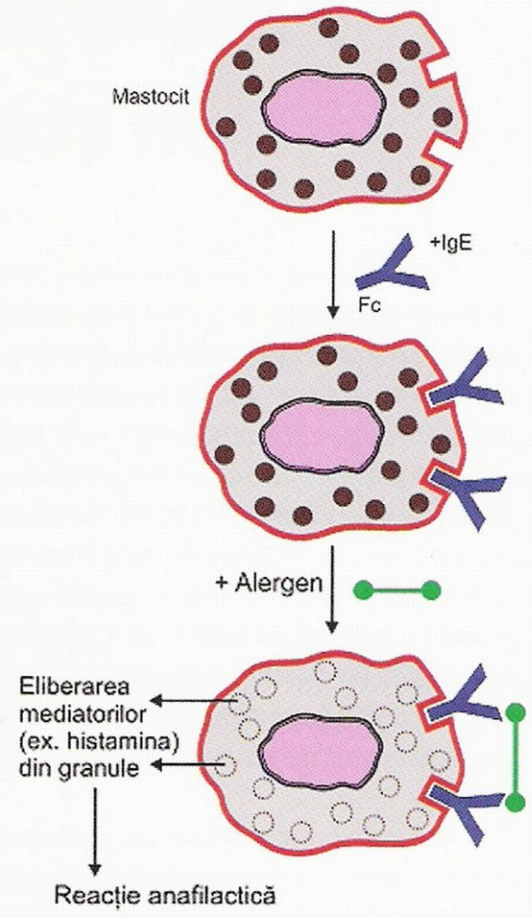


Figura 1. Mecanismul fiziopatologic al reacțiilor de tip I. Anticorpi de tip Ig E fixați pe membrana mastocitelor duc la degranulare atunci când sunt cuplați cu antigenele.

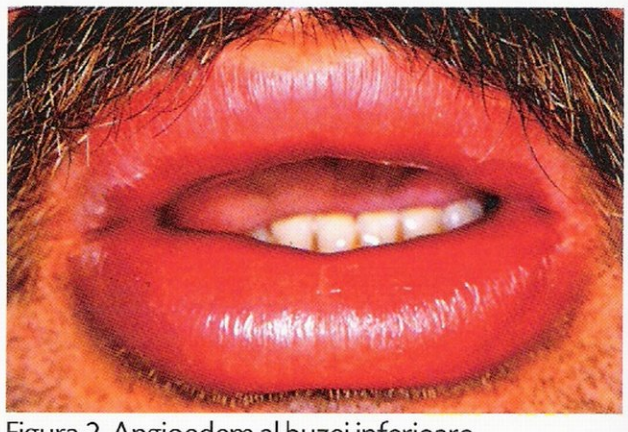


Figura 2. Angioedem al buzei inferioare.

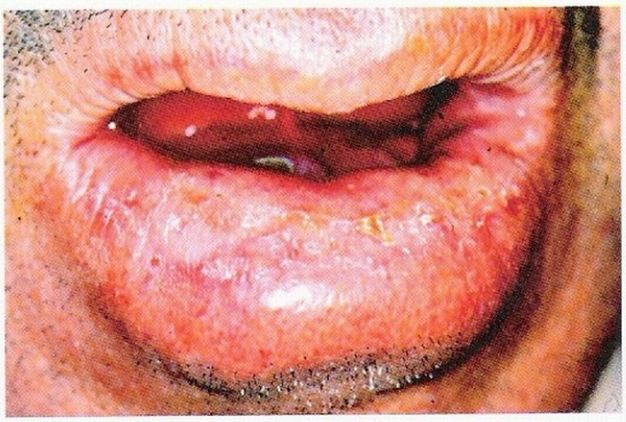


Figura 3a. Angioedem important al buzei inferioare.

Figura 3b. Acelaș pacient. Tumefacție, edem marcat al planșeului bucal de natură alergică.

Tratament – Angioedemul, în funcție de amploarea reacției, poate constitui o urgență mai ales când sunt interesate baza limbii, planșeul bucal și laringele. Tratamentul său se va face în condiții de spitalizare prin corticoterapie intravenoasă, antihistaminice, iar în caz de afectare laringiană, adrenalină 1/1000 injectată în masa musculară a limbii sau pe cale intravenoasă (2, 5).

Formele mai reduse, mai puțin grave, beneficiază de antihistaminice pe cale generală.

• ***Stomatita anafilactică sistemică*** – denumită astfel de Eversole 1979 (5), are la bază un mecanism fiziopatologic asemănător angioedemului, cu care se asociază uneori. În același timp, manifestarea se poate asocia cu reacții urticariene cutanate sau poate apărea numai izolată, la nivelul cavității bucale. Antigenele pot fi haptene sau antigene complete, medicamente, conservanți sau substanțe alimentare. Pătrund pe cale digestivă, se absorb și circulă pe cale hematică, pentru a se fixa apoi în organul sau țesutul-țintă, în cazul nostru mucoasa bucală. Aici complexele antigen IgE se fixează pe mastocite, ducând la degranularea acestora, cu eliberarea de substanțe active.

Clinic, se manifestă ca zone de eritem de întinderi variate, însoțide uneori de usturimi sau prurit. Pe acest fond pot apărea vezicule asemănătoare celor virale, care se sparg ușor, dând naștere la ulcerații superficiale (Fig. 4 a, b, c). Erupția este localizată în general pe mucoasa mobilă: limbă (Fig. 5), jugal, obraji și, spre deosebire de leziunile virale, nu se însoțește de febră sau adenopatie. Uneori, stomatita anafilactică se poate asocia cu angioedem sau cu leziuni purpurice (Fig.6 a,b,c). Ca și angioedemul, cedează la antihistaminice (6).

Histopatologie – tabloul este relativ nespecific, putându-se observa: spongioză și vezicule intraepiteliale, iar la nivelul corionului edem important, vasodilatație și infiltrat limfocitar ce poate conține și eozinofile. Infiltratul poate fi dispus perivascular și se poate extinde spre corionul profund (Fig. 7 a și b).

a

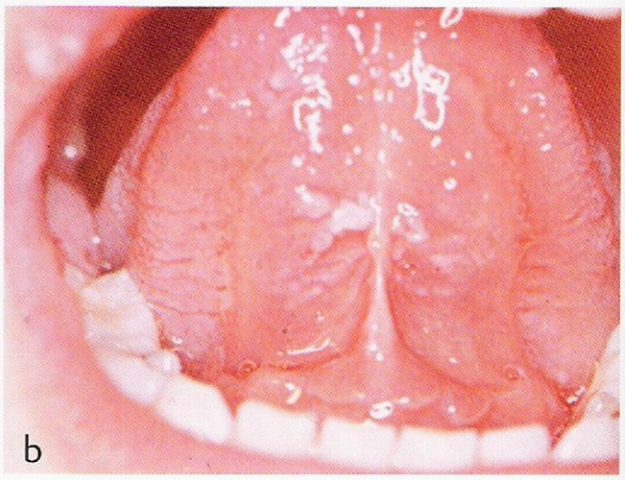

b

Figura 4a și b. UA. Stomatită anafilactică sistemică: leziuni eritematoase și buloase la nivelul buzei superioare.

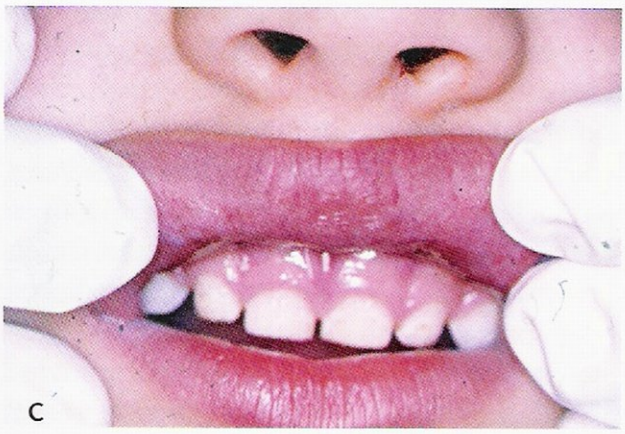

c

Figura 4c. UA. Același caz după vindecare.

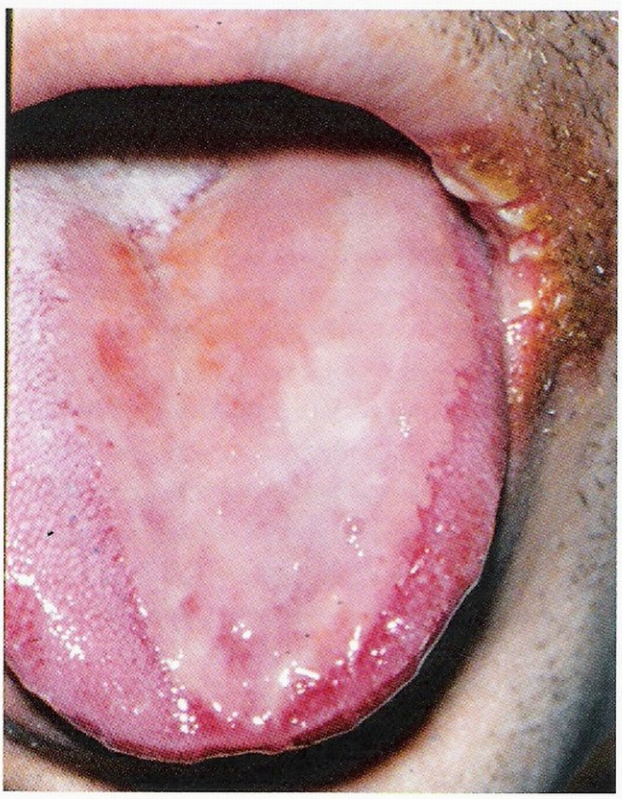


Figura 5. Stomatită anafilactică sistemică. Ulcerație întinsă la nivelul fetei dorsale a limbii.

Figura 6a și b. RN. Stomatită anafilactică sistemică: leziuni eritematoase jugal bilateral.

Figura 6c. RN. Stomatită anafilactică sistemică. Leziuni purpurice apărute concomitent la nivelul palatului.

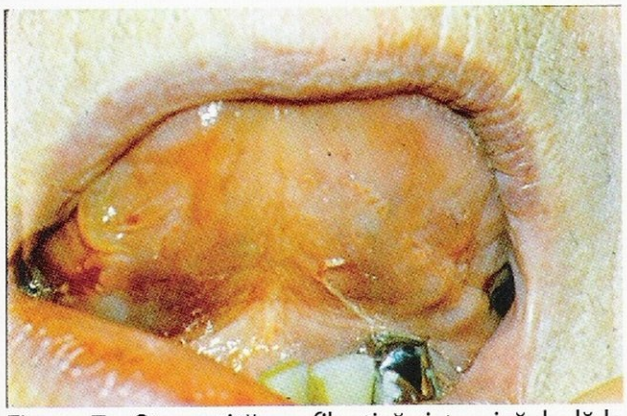


Figura 7a. Stomatită anafilactică sistemică: bulă la nivelul feței ventrale a limbii.

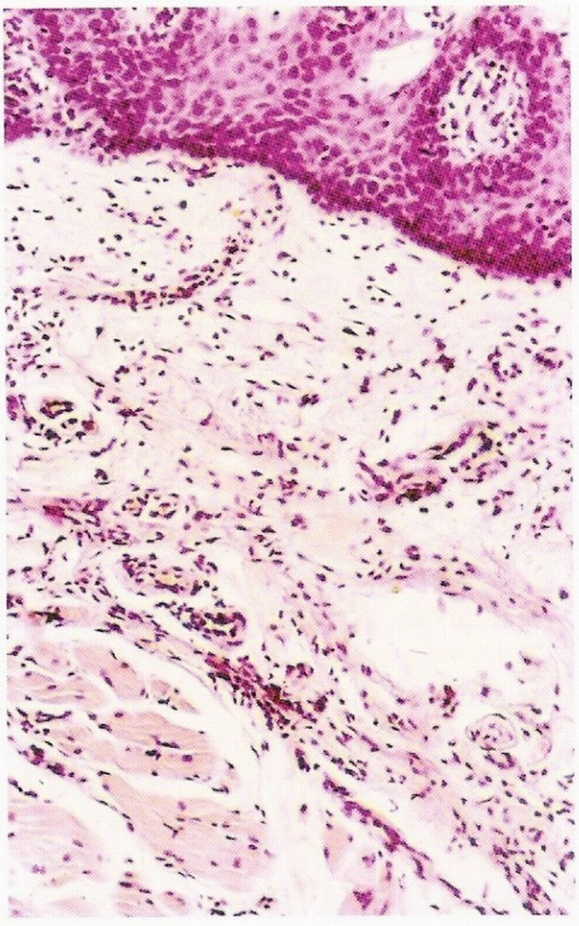


Figura 7b. Imagine histologică. Se observă edem important al corionului cu infiltrat polimorf redus difuz.Col HE x10

• ***Stomatita de contact sau stomatita atopică*** – vezi cap. Reacții alergice de contact.

2. *Eritemul fix post medicamentos*

Spre deosebire de piele, eritemul fix apare foarte rar la nivelul mucoasei bucale (7). Este produs de cele mai multe ori de medicamente sau conservanți. Are la bază un mecanism imunitar cu mediere celulară, având în vedere persistența limfocitelor CD8+ la sediul leziunii; ele sunt capabile de reactivare la un nou contact cu antigenul (8). Ca celule prezentatoare de antigen au fost incriminate chiar keratinocitele activate odată cu fixarea haptenelor medicamentoase prin intermediul grupărilor MHC clasa II sau clasa I (9).

Histopatologic, se constată vacuolizare și necroză a celulelor bazale, vasodilatație și infiltrat perivascular limfo-histiocitar pe fond de edem al corionului (10, 11).

Clinic, la nivelul mucoasei bucale se pot observa zone intense eritematoase, bine delimitate, situate cel mai frecvent pe margine și fața dorsală a limbii (Fig. 8) sau, uneori, la nivel gingival (7). Leziunile nu au nimic specific ca aspect, cu excepția apariției lor în același loc, după un nou contact cu antigenul. Spre deosebire de tegument, după dispariție nu lasă zone pigmentate.

Diagnostic diferențial – se va face cu alergiile de contact, formele localizate de candidoză, iritații traumatice locale, arsuri fizice sau chimice, glosita migratorie sau glosita atrofică din anemii.

3. *Reacții purpurice sau hemoragice*

Apar ca o posibilă manifestare alergică de tip II cu mediere prin anticorpi ce vizează haptene de cele mai multe ori de origine medicamentoasă, fixate la nivelul suprafeței trombocitelor. (Fig. 9). Rezultatul va fi citoliza cu scăderea numărului plachetelor sanguine. Medicamentele implicate cel mai frecvent sunt: chinidina, sulfamidele, diureticele tiazidice, barbituricele sau analgezicele (12).

Sunt manifestări rare, traduse prin peteșii punctiforme grupate, ce apar în special la nivelul palatului moale. (Fig. 10). Se pot asocia uneori și cu alte tipuri de leziuni: eritem, ulcerații, vezicule. (Fig. 6 a,b,c). Rar se pot observa echimoze sau arii extinse purpurice asociate sau nu cu manifestări cutanate. Fenomenele se remit spontan după suprimarea alergenului.

Diagnostic diferențial – se va face cu leziunile similare apărute în infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, traumatisme locale, mononucleoză infecțioasă, sindroame purpurice de altă natură (idiopatice, infecțioase) sau în cadrul leucemiilor.

4. *Eritemul polimorf* (E.P.)

Este considerat o stare reactivă acută, o reacție alergică particulară a pielii și/sau mucoaselor la diferite antigene. În funcție de extinderea și gravitatea leziunilor, poate fi împărțit în mai multe tipuri clinice (13):

- ***E.P. minor***
- ***E.P. major***
- ***Sindromul Stevens-Johnson***
- ***Sindromul Lyell (necroliza epidermică toxică).***

Etiologie: este în mare măsură necunoscută. Au fost incriminați o serie de factori:

- Predispoziție genetică legată de anumite subgrupe de histocompatibilitate (HLA-B15, B35, A33 etc.)
- Infecții virale cu virus herpetic, virus varicela zoster, citomegalovirus, adenovirusuri, virus coxackie etc.
- Infecții bacteriene cu Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium avium, Neisseria etc.
- Post-vaccinal cu BCG sau hepatită B etc.
- Post-medicamentos. Numeroase medicamente au fost incriminate în etiologia E.P.: sulfonamide, barbiturice, cefalosporine, antiinflamatorii nesteroidice etc. (14).

Din toți acești factori, cea mai bine documentată este corelația cu virusul herpetic, infecția cu acest virus precedând deseori erupțiile de eritem polimorf (15). Un argument în acest sens este că tratamentul îndelungat cu aciclovir poate preveni apariția recidivelor afecțiunii (16).

Rezumând datele privind etiologia, se pare că infecțiile virale precipită în special formele minore

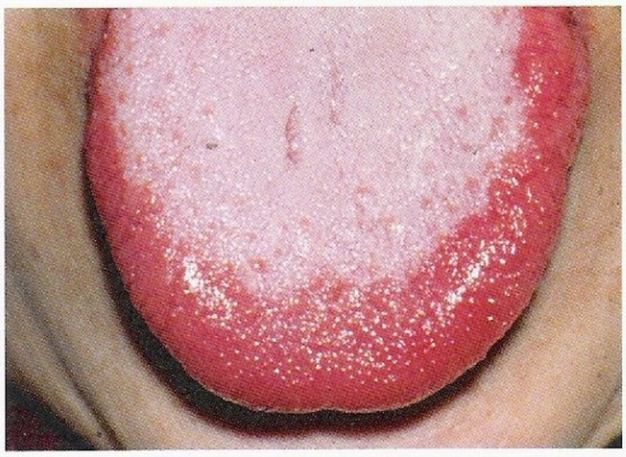


Figura 8. Eritem fix postmedicamentos la nivelul marginilor limbii la stabilizatori medicamentoși.

Figura 10. Purpură alergică: leziuni la nivelul vălului.

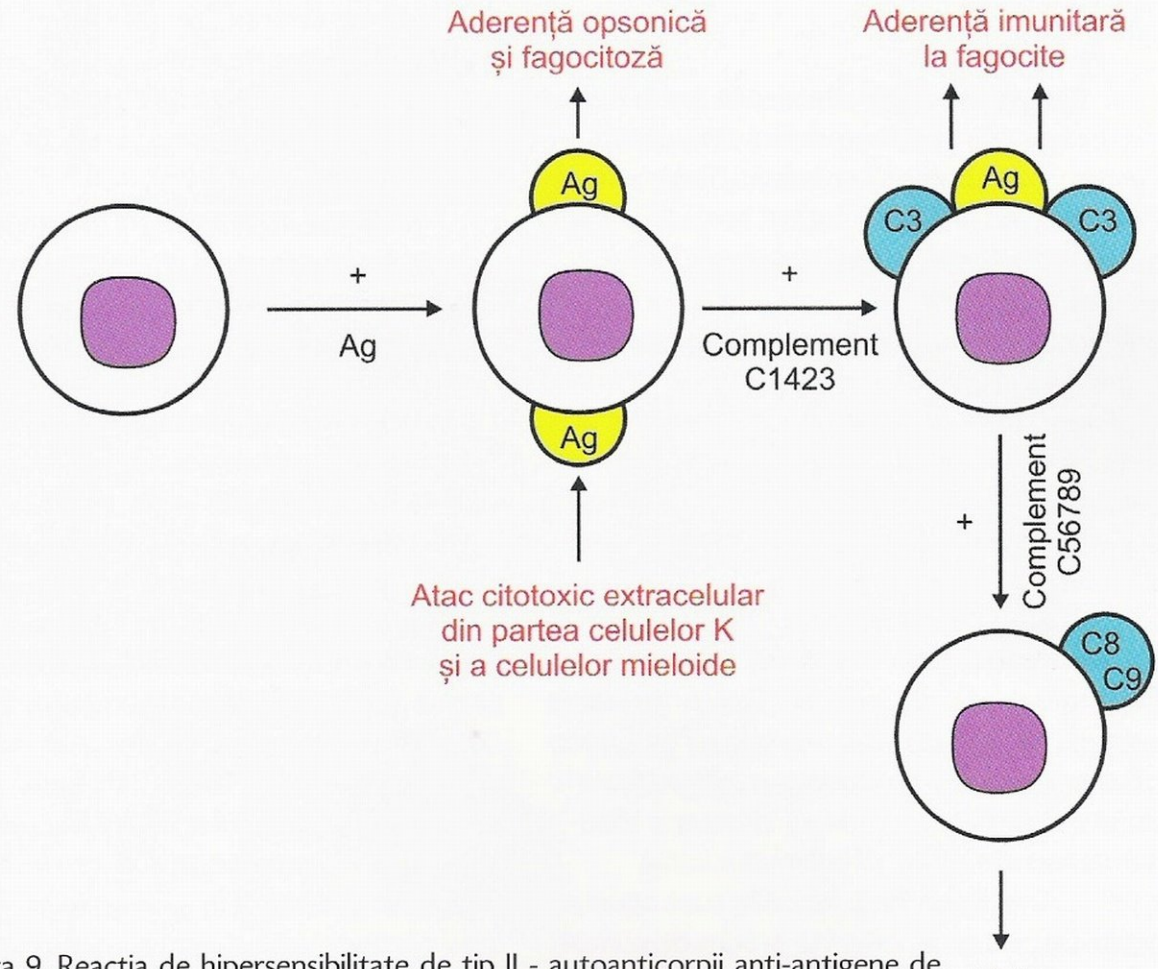


Figura 9. Reacția de hipersensibilitate de tip II - autoanticorpii anti-antigene de suprafață determină distrugerea celulei prin: liză dependentă de complement C3...C8, C9, fagocitoză sau distrucție prin reacție citotoxică mediată celular (Modificat după Roitt și Lehner).

Figura 11a. Eritem polimorf: leziuni în cocardă la nivelul palmei.

Figura 11b. Acelaș pacient. Leziuni eritematoase, buloase și erozive la nivelul roșului de buză.

de eritem polimorf, în timp ce medicamentele pot declanșa în special forme majore. Această regulă nu este absolută, întrucât și formele minore pot fi produse uneori de medicamente (17).

Fiziopatologie

- într-o primă fază, afecțiunea are la bază o reacție imună cu mediere celulară ca răspuns la antigenele fixate la nivelul epiteliului (fragmente de ADN viral sau ADN polimerază, herpetice). Celulele T și macrofagele activate ce apar în infiltrat vor secreta o cantitate crescută de IFN γ și a alte numeroase citokine proinflamatorii, care amplifică răspunsul imun inițial (18). Prin efectul de recrutare, noi contingente de celule T citotoxice se vor acumula în infiltrat. Aceste celule, împreună cu numeroasele citokine prezente, vor produce distrugeri epiteliale ca un prim pas în fiziopatologia leziunii.

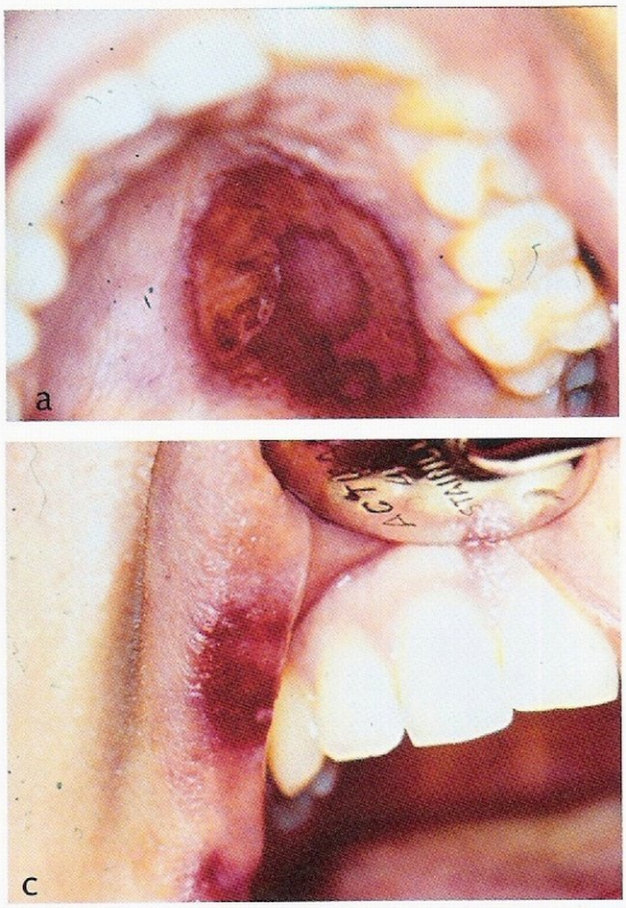
În cazul eritemului polimorf de natură medicamentoasă, inițierea leziunilor poate fi pusă pe seama excesului de TNF α produs de celulele imunocompetente din infiltrat. TNF α ar induce apoptoza la nivelul celulelor epiteliale (19). Concomitent cu acțiunea citokinelor, un rol în inițierea leziunilor de E.P. îl au și celulele T citotoxice aflate în număr mare în infiltratul inflamator inițial.

- în a doua fază, leziunile sunt agravate printr-un proces de vasculită produs de complexele imune circulante, ce afectează microvascularizația din corion (20).

Afecțiunea apare în special la persoane de sex masculin între 18 și 40 de ani. Poate fi însoțită sau de leziuni cutanate. Acestea prezintă un aspect caracteristic „în țintă" sau „în cocardă", alcătuit din arii circulare eritematoase concentrice, de formă rotunjită sau ovalară, al căror centru se poate necroza. Apar simetric, în special la nivelul suprafețelor extensoare ale extremităților (16) (Fig.11 a și b). Foarte rareori acest aspect de cocardă poate fi observat și endobucal. (Fig. 12 a, b, c).

• *Eritemul polimorf – forma minoră*

Poate debuta uneori prin stare generală alterată, febră, cefalee de intensitate moderată, semne ce pot preceda cu circa o săptămână erupția bucală. Leziunile bucale pot apărea în circa 50% din cazuri în asociere cu cele cutanate (21). Erupția debutează sub formă de macule eritematoase care se extind rapid, însoțindu-se de bule cu plafos subțire, care se sparg, dând naștere la ulcerații sângerânde. Leziunile apar aproape totdeauna pe mucoasa mobilă, în zonele anterioare ale cavității bucale (buze, limbă, mucoasa jugală) și au o dispoziție de cele mai multe ori simetrică (Fig. 13 a, b, c). În cazul erupțiilor extinse, leziunile pot interesa și zonele posterioare ale cavității bucale, palat, pilieri amigdalieni. Rareori apar la nivelul palatului dur sau gingiei. Acesta este un important element de diagnostic diferențial cu primoinfecția herpetică, la care leziunile interesează aproape întotdeauna mucoasa fixă (2). Roșul de buză este frecvent interesat, tumefiat, acoperit de ulcerații sângerânde și cruste hematice (Fig. 14). Leziunile pot avea o întindere variabilă, uneori apărând doar zone ulce-



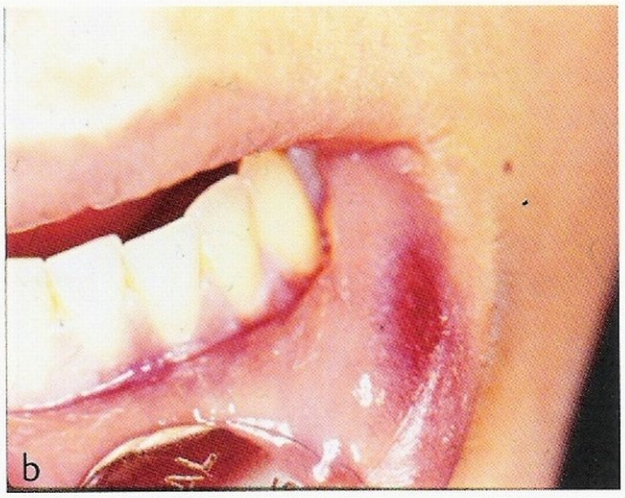


Figura 12 a, b, c. Eritem polimorf formă redusă cu leziuni endobucale sub formă concentrică.

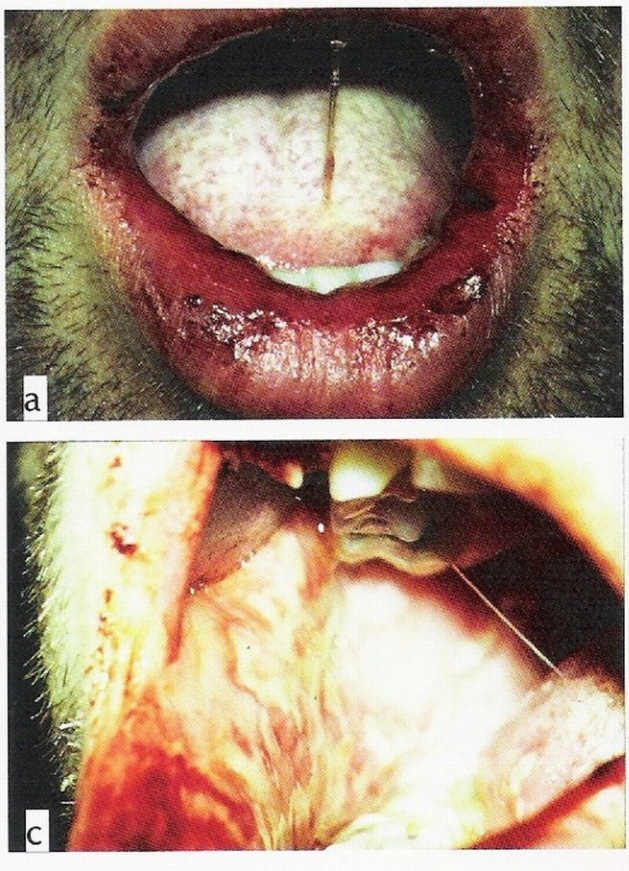
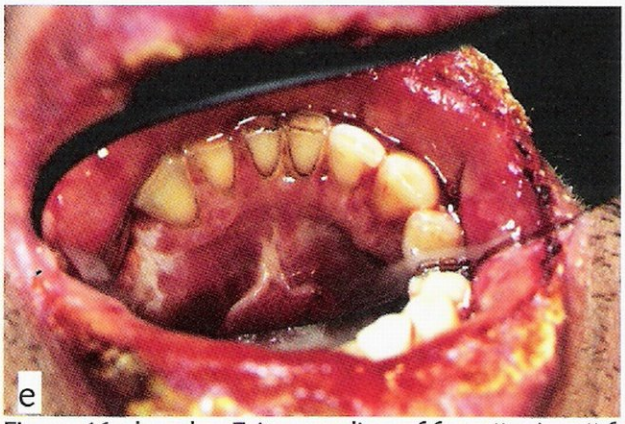


Figura 13 a,b,c. Eritem polimorf formă minoră extinsă; eritem și numeroase ulcerații simetrice la nivelul roșului de buze și jugal bilateral.

Figura 14. Eritem polimorf: leziuni eritematoase și ulcerative sângerânde la nivelul roșului de buze.

Figura 15. Eritem polimorf formă redusă localizat numai la nivelul roșului de buze.



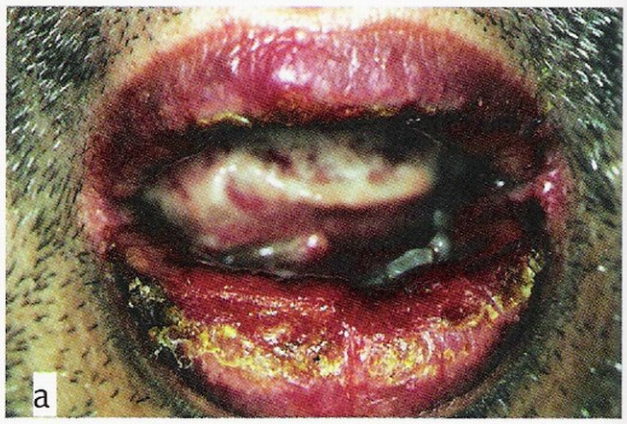


Figura 16a, b,c, d, e. Eritem polimorf formă minoră foarte extinsă.

rative reduse, pe fond eritematos (Fig. 15).

În anumite situații, eritemul polimorf forma minoră poate avea un caracter sever, interesând zone întinse din cavitatea bucală și generând tulburări funcționale importante (15). (Fig. 16 a,b,c,d,e).

• ***Eritemul polimorf – forma majoră***

Este o formă mai extinsă a afecțiunii, care interesează, în afară de mucoasa bucală, și alte mucoase (oculară, genitală, laringiană etc.), precum și zone de tegument, care se pot extinde până la 10% din suprafața corpului (16).

• ***Sindromul Stevens-Johnson și Sindromul Lyell***

Este o formă gravă de eritem polimorf major, la care sunt interesate, pe lângă mucoase, și suprafețe întinse de tegument. Cauza principală a acestei forme clinice sunt medicamentele.

Sindromul Lyell este o reacție alergică extinsă deosebit de gravă, caracterizată prin leziuni buloase, ce pot interesa aproape întreaga suprafață a pielii și mucoaselor. Ca și în cazul precedent, cauza ar fi medicamentele (sulfonamide, penicilină, barbiturice etc.), care declanșează o reacție autoimună gravă, caracterizată prin apariția de bule intra- și subepiteliale (16).

Aspect histopatologic

În leziunile inițiale se observă un infiltrat lichenoid în corionul superficial, care acoperă uneori stratul bazal, extinzându-se și în epiteliu. Alteori, infiltratul poate fi difuz sau perivascular, compus din limfocite, monocite și polimorfonucleare. La nivelul epiteliului se observă edem intra- și intercelular, cu formarea de microvezicule și bule care treptat se sparg, dând naștere la ulcerații (Fig. 17).

Figura 17. Eritem polimorf. Imagine histologică. Se poate observa infiltrat inflamator perivascular și la joncțiunea epitelioconjunctivă unde acoperă pe alături stratul bazal; vezicule intra și subepiteliale.

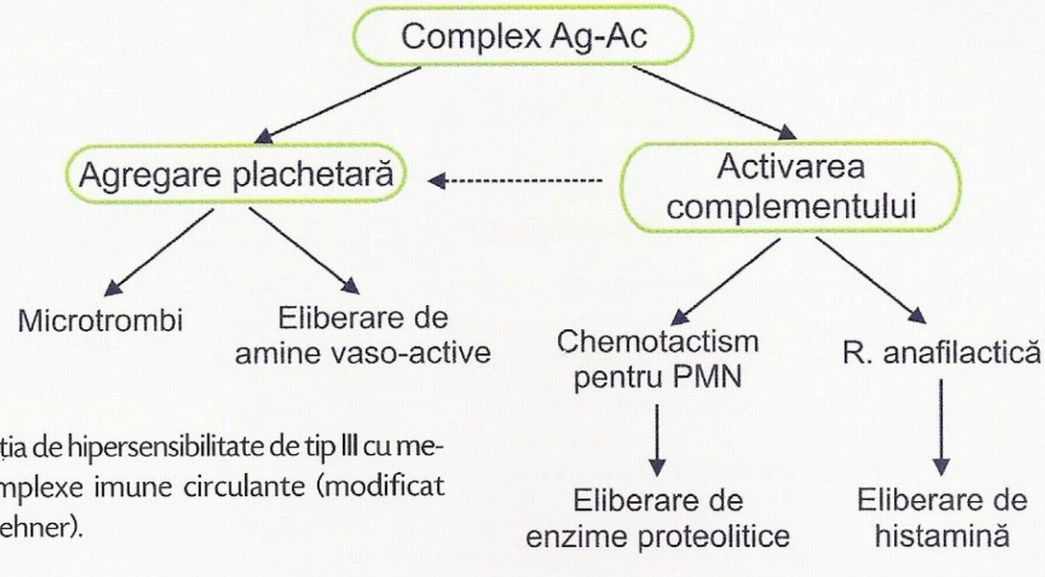


Figura 18. Reacția de hipersensibilitate de tip III cu mediere prin complexe imune circulante (modificat după Roitt și Lehner).

Diagnostic pozitiv și diferențial

Se face în mare parte pe baze clinice, în urma unei anamneze riguroase, examenul histopatologic fiind rareori necesar. Eritemul polimorf trebuie departajat de primoinfecția herpetică, la care mucoasa fixă este aproape invariabil interesată, iar starea generală este alterată semnificativ. De asemenea, trebuie departajat de dermatozele buloase autoimune cu manifestări exclusiv bucale, aftoza bucală acută, stomatitele infecțioase sau reacțiile alergice de cotact.

Evoluție și tratament

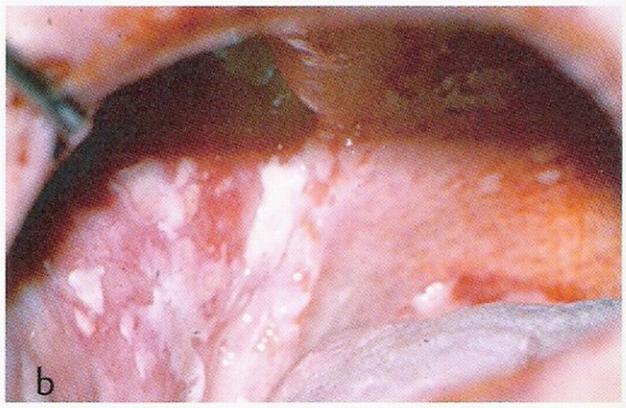
Eritemul polimorf, mai ales în formele reduse, tinde către autolimitare în 1-2 săptămâni. Unul din cinci cazuri poate prezenta recăderi periodice, în special primăvara sau toamna. În funcție de gravitatea clinică, tratamentul poate fi numai topic local (corticoizi, antibiotice, analgezice, în colutoriu) sau sistemic. Corticoterapia, în doze de 25-75 mg/zi timp de 7-10 zile, este de cele mai multe ori benefică (22). În cazul eritemului polimorf recidivant de origine herpetică, este indicat tratamentul general cu Aciclovir timp de până la 6 luni (400 mg de 2 ori/zi) și este de competența medicului dermatolog. Vindecarea se face fără cicatrici, iar stabilitatea rezultatului este legată de decelarea și suprimarea, pe cât posibil, a factorilor cauzali.

5. Erupții ulcerative acute asemănătoare toxidermiilor buloase

Sunt erupții bulos-ulcerative acute, asemănătoare eritemului polimorf, având la bază mecanisme vasculare asemănătoare, posibile reacții tip III mediate prin complexe imune circulante (12) (Fig. 18.). Antigenele cel mai frecvent incriminate sunt: analgeticele, sulfamidele, Biseptolul sau conservanții alimentari; calea de pătrundere este generală.

Clinic, se prezintă sub forma unor erupții buloase ulcerative acute, apărute la 2-3 zile după contactul cu substanța alergenă. Au de cele mai multe ori o dispoziție simetrică în zonele posterioare ale cavității bucale: văl palatin, pilierii amigdalieni, zona retromolară, mucoasa jugală.

Bulele sunt cu plafon gros, de tip subepitelial,



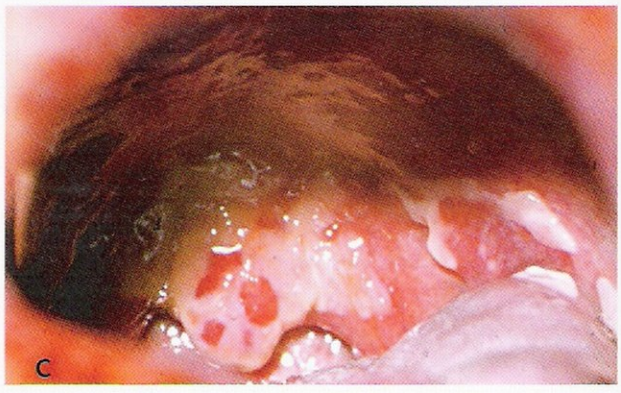


Figura 19 a, b, c. Toxidermie buloasă postmedicamentoasă. Se pot observa ulcerații întinse rezultate din spargerea unor bule cu plafon gros apărute în zonele posterioare ale cavității bucale.

dând naștere prin spargere unor ulcerații sângerânde întinse, cu contur policiclic. Plafonul necrozat al bulelor ramâne de cele mai multe ori pe suprafața sau pe marginile ulcerațiilor. Nu prezintă un halou congestiv, nu se însoțesc de febră sau adenopatie (Fig. 19 a, b, c).

Leziunile au tendința de autolimitare după suprimarea alergenului. Formele acute, întinse, răspund bine la corticoterapia generală și/sau locală. Nu raspund la tratamentul cu antihistaminice.

6. *Lichen plan medicamentos*

La nivel cutanat, lichenul plan medicamentos este bine cunoscut. Există numeroase medicamente care pot genera erupții lichenoide (23). Deși mai rare, astfel de reacții pot apărea și la nivelul mucoasei bucale, în absența manifestărilor cutanate (24).

Două trăsături deosebesc fundamental reacțiile lichenoide de lichenul plan idiopatic:

- Reacțiile lichenoide apar după administrarea unor medicamente sau substanțe, sau în asociere cu alte afecțiuni generale;
- Reacțiile lichenoide dispar de cele mai multe ori după eliminarea substanțelor cauzale.

Dintre medicamentele implicate putem enumera: antimalaricele, diureticele, penicilina, antiinflamatoarele nonsteroidiene, antihipertensoarele, tiazina etc. (25).

Numărul unor astfel de cazuri este în creștere, datorită numărului tot mai mare de persoane dependente de diferite medicamente.

Fiziopatologie

Mecanismul fiziopatologic nu este cunoscut, putând fi o reacție de hipersensibilitate întârziată. Se presupune că alergenul circulant este captat la nivelul mucoasei și recunoscut de către celulele

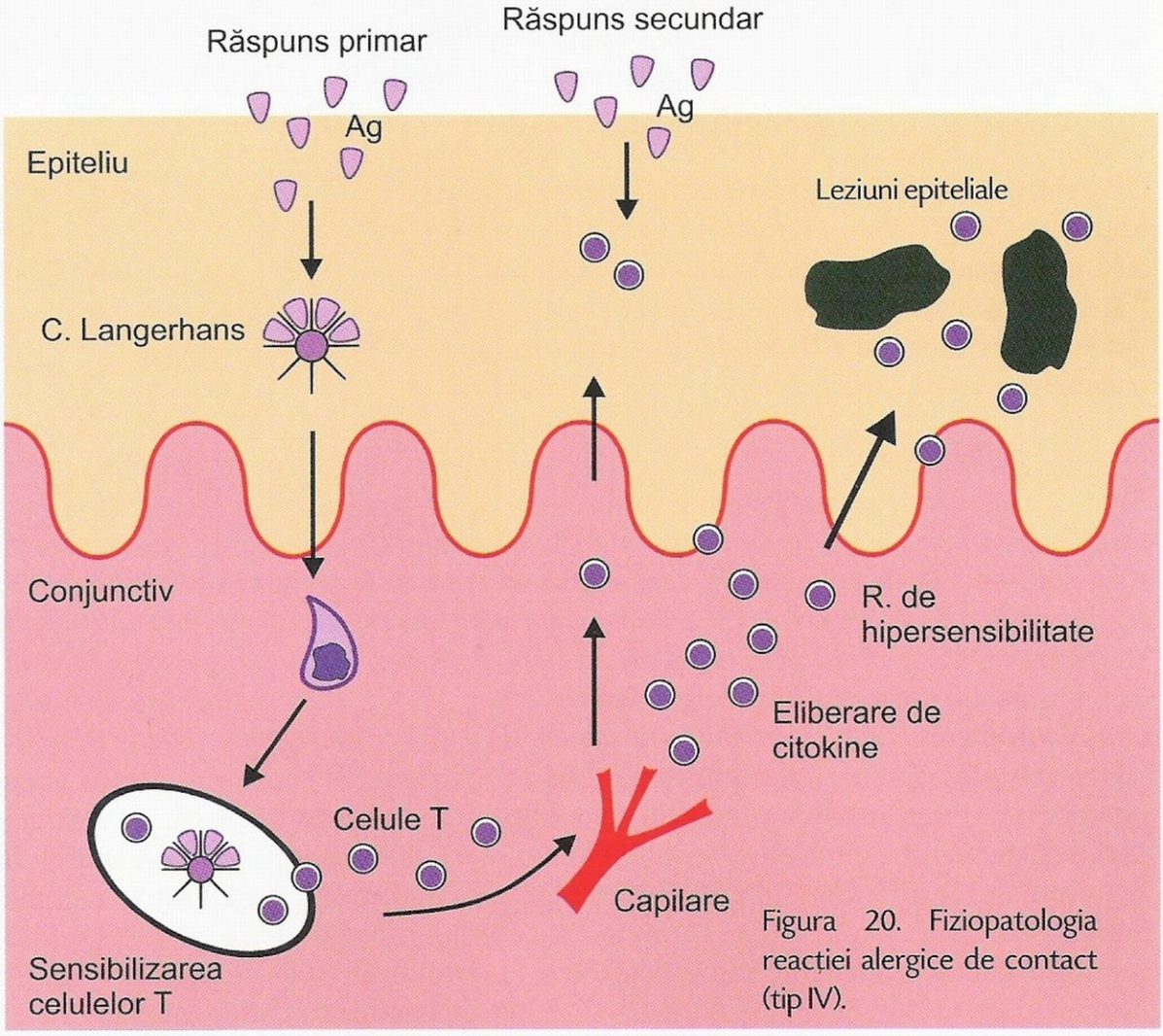


Figura 20. Fiziopatologia reacției alergice de contact (tip IV).

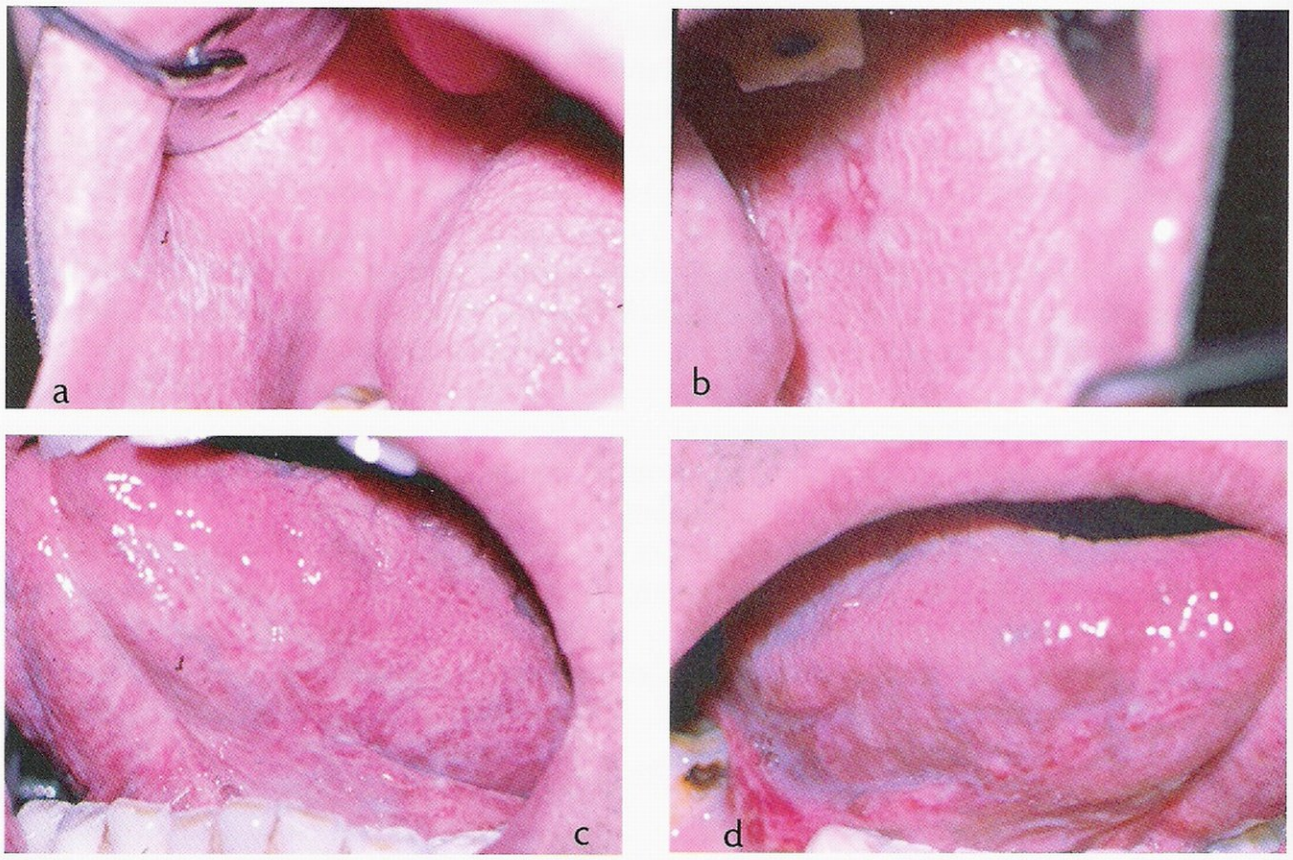


Figura 21a,b,c,d. BV. Lichen plan medicamentos întins cu rețea cu ochiuri dense și dispoziție atipică.

Langerhans, care joacă un rol primordial în inițierea acestei reacții. Prin activarea celulelor T helper din ariile ganglionare satelite, procesul imun se amplifică, având ca țintă celulele bazale, activate și ele, la rândul lor, prin citokinele eliberate de celulele imunocompetente (26, 27) (Fig. 20).

Aspect clinic

Leziunile apar treptat, la interval de câteva luni până la un an. Au aspectul unor rețele lichenoide, asociate cu zone erozive, care uneori pot prezenta o dispoziție unilaterală (25). Alteori, erupțiile sunt foarte întinse, interesând mai mult de trei zone diferite ale cavității bucale. Din observațiile personale (28), am constatat că, în general, leziunile reticulare sunt mai șterse, prezentând rețele cu ochiuri dense, diferite ca aspect de cele din lichenul plan idiopatic. De asemenea, au fost observate localizări atipice, cum sunt planșeul bucal și vălul palatin (Fig. 21 a,b,c,d). Nu am putut constata o dispoziție asimetrică a leziunilor (28).

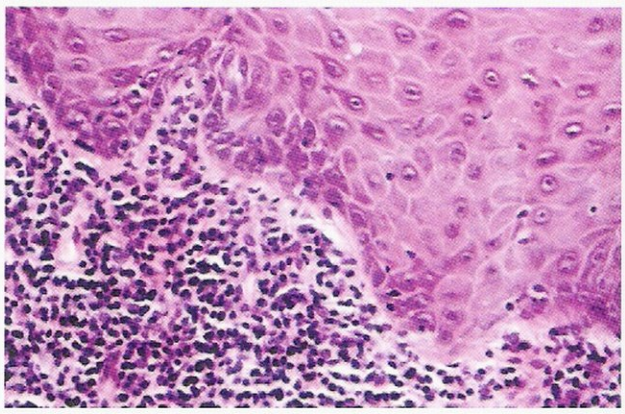


Figura 22. BV. Imagine histologică. Se poate observa infiltrat lichenoid dens în corionul superficial.

Aspect histologic

Trăsăturile histologice ale lichenului plan medicamentos sunt: infiltratul subepitelial mai difuz, cu tendință de extindere profundă în corion, uneori cu dispoziție perivasculară (Fig.22). Rareori infiltratul poate conține eozinofile și plasmocite.

La nivelul epiteliului se constată parakeratoză și prezența de corpi coloizi (25). Uneori, aceste trăsături pot fi asemănătoare cu cele din lupusul eritematos discoid (29). Cu toate acestea, deseori lichenul plan medicamentos nu poate fi deosebit histologic de cel idiopatic.

Diagnostic diferențial

Se va face cu lichenul plan idiopatic sau cu reacțiile lichenoide de contact.

Evoluție tratament

În general, după suprimarea medicamentului cauzal, leziunile se remit sau se limitează spontan. Dispariția leziunilor poate fi uneori lentă, în intervale de săptămâni sau chiar luni. Sunt situații în care, chiar după eliminarea substanței cauzale, leziunile bucale persistă, fiind necesară instituirea unui tratament specific (corticoterapie, retinoizi etc.)

Diagnosticul pozitiv și diferențial al reacțiilor alergice generale

Diagnosticul pozitiv al stomatitelor alergice trebuie să se bazeze pe un istoric foarte amănunțit asupra medicamentelor, alimentelor sau altor substanțe ingerate de pacienți. De asemenea, se vor consemna și alte manifestări alergice în antecedentele pacienților: când, sub ce forme clinice, la ce alergene, durata și frecvența episoadelor. Alergenele bănuite vor fi suprimate urgent. Din punct de vedere clinic, orice erupție bucală eritematoasă, veziculo-ulcerativă sau purpurică, fără febră, adenopatie sau semne generale importante, apărute relativ rapid, trebuie suspectate de o posibilă cauză alergică (1). Caracterul repetitiv sau episoadele similare în antecedentele pacienților pot întări această suspiciune.

Testele de hipersensibilitate: sunt un examen complementar foarte util. Se fac de regulă în serviciile de alergologie prin metoda testelor epicutanate. În afara alergenelor cuprinse în testele standard, se vor include, după caz, și alte alergene bănuite de declanșarea reacțiilor (ex. conservanți alimentari).

Principii de tratament în alergii

Primul obiectiv terapeutic urmărit este depistarea și eliminarea alergenului suspectat. Dacă este vorba de un medicament, este bine ca suprimarea să se facă cu acordul medicului curant, după reevaluarea tratamentului. Alergenele alimentare vor fi suprimate din dietă.

În funcție de gravitatea manifestărilor, tratamentul va putea fi efectuat fie în ambulator, fie în condiții de spitalizare. În cazul leziunilor mai puțin grave, suprimarea alergenului cauzal este unicul tratament, iar evoluția clinică constituie proba terapeutică. Se va recomanda pacienților evitarea substanțelor cauzale sau a alimentelor incriminate. Este cazul eritemului fix post medicamentos sau a stomatitei ananfilactice în formele limitate.

II. Reacții alergice de contact

Introducere

Reacțiile alergice apar în general rar la nivelul cavității bucale. S-a presupus că mucoasa bucală, ca prim segment al tubului digestiv, cu care se și dezvoltă în viața embrionară, ar putea prezenta la rândul său o „toleranță imunitară" asemănătoare celei de la nivel intestinal și față de aceste alergene (30). În același timp, această rezistență a mucoasei bucale la alergeni ar putea avea și alte explicații (31, 32):

- Prezența salivei și a substanțelor active pe care le conține (IgA secretor, lactoferină peroxidază etc.) diluează și inactivează antigenele, împiedicând contactul lor fizic și absorbția pe suprafața mucoasei.
- Vascularizația foarte bogată a mucoasei înlătură rapid pe cale generală antigenele penetrate accidental, împiedicând astfel de reacții.
- Gradul redus de keratinizare a mucoasei face puțin posibilă cuplarea antigenelor incomplete (haptene) cu proteinele de suprafață pentru formarea unor grupări antigenice eficiente.
- Numărul mai redus de celule Langerhans la nivelul mucoasei bucale în comparație cu pielea și dispunerea lor mai neomogenă fac ca aceasta să fie un slab sit inductor pentru astfel de reacții (33, 30).

Atunci când totuși apar, aceste reacții de contact sunt favorizate de anumiți factori, cum ar fi:

- Predispoziția genetică individuală
- Expunerea repetată sau chiar continuă la anumite substanțe alergizante
- Prezența concomitentă a unor zone mai solicitate mecanic sau zone de fricțiune care favorizează contactul cu antigenul
- Scăderea secreției salivare
- Prezența unor traumatisme mecanice cronice (ex. protezele dentare, aparatele ortodontice, dinții malpoziționați etc.)

Incidența alergiilor bucale de contact este greu de apreciat în rândul populației.(34) O serie de articole apărute în ultimii ani (35, 30) au semnalat tot mai frecvent astfel de reacții la diverse substanțe sau materiale. Este de așteptat ca pe viitor incidența acestor reacții să crească, odată cu expunerea populației la tot mai multe produse alergizante alimentare, dentare, cosmetice, medicamentoase etc.

Substanțe și produse alergizante

1. *Alergene alimentare*

Tipurile de alimente mai frecvent implicate în astfel de reacții sunt: bomboanele, guma de mestecat, băuturile aromatizate (36, 35). Ele conțin o serie de agenți aromatizanți cu puternice capacități alergizante, cum sunt mentolul, aldehida cinamică (din scorțișoară) (37), uleiul de anason sau aromatizanții de fructe (38, 39). Acțiunea lor este favorizată de contactul prelungit cu anumite regiuni ale cavității bucale, cum sunt buzele, gingiile sau limba. Reacțiile declanșate sunt de cele mai multe ori zonale de contact, de tip stomatită atopică.

2. *Alergene din produsele de igienă*

Sunt de menționat pastele de dinți și apele de gură. Ele conțin de cele mai multe ori aceiași agenți aromatizanți ca și alimentele (mentol, aldehidă cinamică etc.). Produc același gen de leziuni ca și alergenii alimentari (40).

3. *Materialele și aliajele dentare*

Dintre materialele folosite în stomatologie, cel mai des generează reacții alergice de contact următoarele:

- ***Amalgamele pentru obturații*** – pot suferi cu timpul un fenomen de coroziune prin faptul că se află într-un mediu umed, respectiv saliva. Aceasta se comportă ca un electrolit slab (soluție foarte slabă de NaCl), ducând la reacții de oxido-reducere a suprafeței amalgamelor cu eliberare de ioni metalici Hg, Ag, Cu și formarea de săruri solubile. Acestea fie se absorb pe cale generală, putând duce la reacții alergice generale (eczeme), fie, fixați ca haptene la nivelul mucoasei, induc reacții alergice de contact: eritem, ulcerații sau reacții lichenoide (41, 42, 43). Deși toate aceste

reacții sunt perfect corecte și posibile din punct de vedere chimic, totuși reacții alergice la amalgam sunt relativ rare.

- ***Cromul, Nichelul și Cobaltul*** din aliajele pentru punți, proteze sau componentele aparatelor ortodontice (44, 45) pot produce atât reacții alergice la distanță, cât și alergii de contact. Dintre aceste metale, Nichelul este cel mai des implicat (46).
- ***Aliajele de Aur sau Palladiu/Argint*** pot produce reacții alergice de contact de ambele tipuri (47, 48).
- ***Materialele pentru proteze:*** rășinile acrilice pot acționa prin monomerul acrilic rămas liber după polimerizare, prin coloranții și stabilizatorii din structură sau alți compuși chimici eliberați prin îmbătrânirea materialului. Pot genera reacții alergice de contact de tip atopic pe zonele de contact cu mucoasa care se pot extinde și la tegumentele vecine (49). Mai rar pot da naștere la leziuni lichenoide de contact.

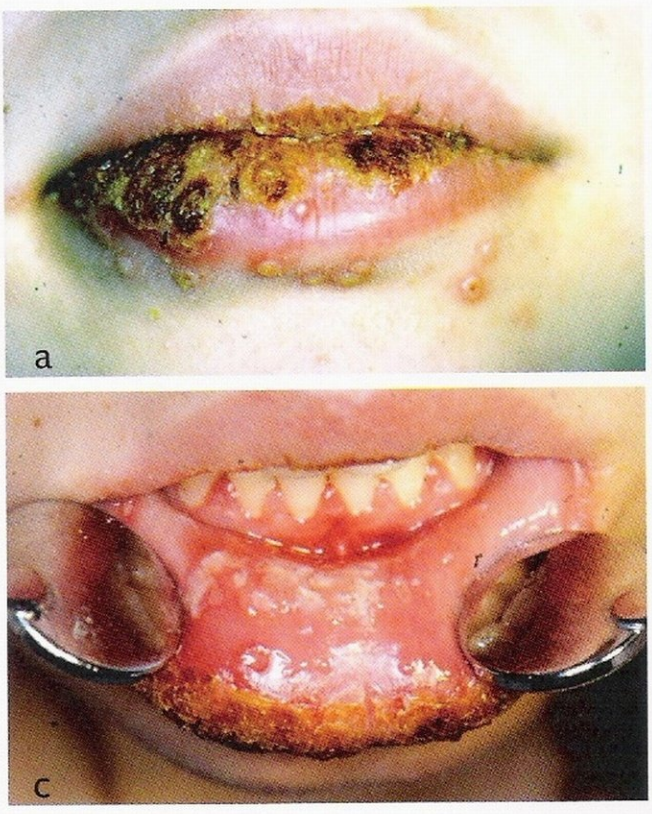
4. *Produsele cosmetice*

Farduri, rujuri, creme aplicate la nivelul roșului de buză pot genera alergii de contact traduse prin eczeme acute: senzație de prurit, eritem, edem, vezicule și cruste (50).

Forma cronică se caracterizează prin eritem, scuame și fisuri. În formele grave, leziunile se pot întinde și la tegumentele periorale (Fig. 23 a,b,c).

5. *Antiseptice sau medicamente*

Folosite în mod repetat, pot declanșa reacții atopice de contact. Sunt citate ca alergizante propolisul, clorhexidina, eugenolul etc. (51).



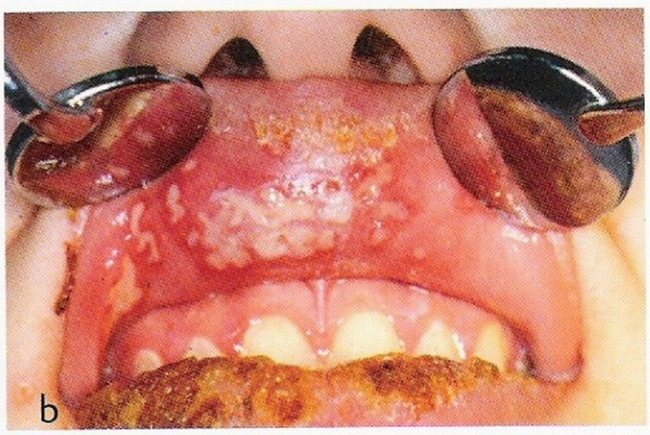


Figura 23 a,b,c. Reacție alergică de contact la produse cosmetice (ruj).

Manifestări clinice ale reacțiilor alergice de contact

Îmbracă de multe ori un aspect nespecific, asemănător leziunilor iritativ-inflamatorii, sau un aspect lichenoid, keratozic localizat; alteori se pot asocia în leziuni polimorfe. După mecanismul fiziopatologic de producere, se pot împărți în două grupe.

1. Stomatita de contact (stomatita atopică)

Descrisă de Amlot și colab. 1987 (52) sub denumirea de „sindrom alergic oral", este o reacție alergică de tip imediat, cu mediere prin IgE, ca răspuns la diferite antigene locale, asemănătoare urticariei de contact. Apare în general la persoane cu ten atopic, hipersensibilitate la polen sau la anumite fructe, sau ca un răspuns alergic încrucișat (53). În apariția sa pot fi implicate și mecanisme neimunitare.

Clinic, se prezintă sub forma unor zone, arii de eritem intens, edem al mucoasei,(Fig. 24) mai rar eroziuni sau bule cu plafon subțire, sau ulcerații superficiale. (Fig. 25). De cele mai multe ori apar la locul de contact cu alergenul (buze, gingii, limbă, palat dur etc.) (Fig. 26). Rareori sunt extinse la nivelul întregii mucoase sub forma unei stomatite cu aspect inflamator. Pot fi însoțite uneori de manifestări generale ca: urticarie, angioedem (54). Alergia de contact trebuie diferențiată de iritațiile traumatice cronice, des întâlnite la nivelul cavității bucale, care pot prezenta un aspect asemănător. Cele mai dese alergene cauzale sunt cele alimentare sau din produsele de igienă, dintre care foarte frecvent întâlnită este scorțișoara (aldehida cinamică) sau mentolul (38, 39, 55). De asemenea, eugenolul și propolisul sunt substanțe cu un pronunțat potențial alergizant. Monomerul de metil metacrilat rămas liber după o polimerizare incompletă a protezelor acrilice, poate da naștere și el la reacții alergice de contact (Fig. 27).

Aspectul histopatologic al reacției alergice de contact este nespecific. Se pot observa: spongioză și vezicule intraepiteliale, vasodilatație, edem și infiltrat perivascular atât în corionul superficial, cât și profund. Uneori, infiltratul poate prezenta o dispoziți lichenoidă, fiind compus în principal din limfocite și plasmocite, rareori pot fi observate și eozinofile (56, 36) (Fig. 28).

O formă particulară de alergie de contact o constituie ***gingivita sau glosita cu plasmocite***, deși această manifestare clinică poate avea și alte etiologii (56, 2). Se manifestă prin eritem intens și edem uneori generalizat al mucoasei gingivale sau al limbii, dispus de-a lungul marginilor, vârfului și feței dorsale (Fig. 29).

Tabloul histopatologic se caracterizează prin hiperplazie și spongioză epitelială, cu numeroase plasmocite ce infiltrează corionul.

Gingivita (glosita) cu plasmocite a fost pusă pe seama unor alergene alimentare (conservanți) sau din guma de mestecat folosite în urmă cu 20-30 de ani (36, 57, 58). În prezent, ea este rar întâlnită în practica clinică.

2. Reacții lichenoide sau keratozice de contact

Au la bază un mecanism imunologic de tip IV de hipersensibilitate întârziată (54). Diferite substanțe, în general cu greutate moleculară mică (haptene), penetrează prin epiteliu, fixându-se pe diferite structuri proteice sau pe suprafața celulelor Langerhans. Acestea, prin activare, eliberează Il-1 și prezintă antigenul celulelor T din zonele paracorticale ale limfonodulilor regionali. La rândul lor, celulele T activate secretă Il-2, care favorizează expansiunea clonală și diferențiere unor noi contingente de celule T. O parte din aceste celule se diferențiază în celule de memorie, în timp ce altele se transformă în celule efectorii, CD8+, care migrează spre epiteliu pe cale limfatică sau sangvină, generând apoi alterările tisulare caracteristice reacțiilor de tip IV (Fig. 20).

Paralel cu activarea și recrutarea, o parte din celule se diferențiază în celule T supresoare, capabile să oprească la un moment dat acest proces (33). Mucoasa bucală reacționează mai lent, are nevoie de un timp mai îndelungat și de un contact mai intens cu antigenul pentru a dezvolta astfel de reacții (aproximativ 5 săptămâni). Mai mult, și tim-

Figura 24. Reacție alergică de contact la un alergen neprecizat; placard eritematos cu aspect granular, inflamator.

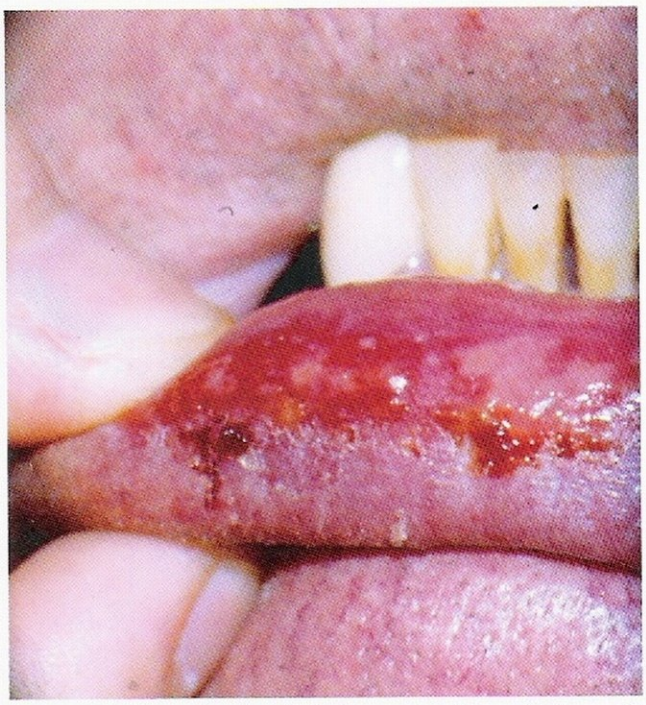


Figura 25. Reacție alergică de contact la apă de gură.

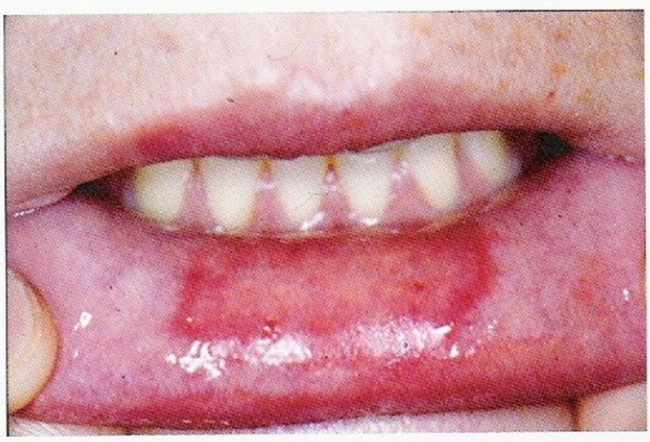


Figura 26. Reacție alergică de contact la conservanți alimentari (cafea solubilă).

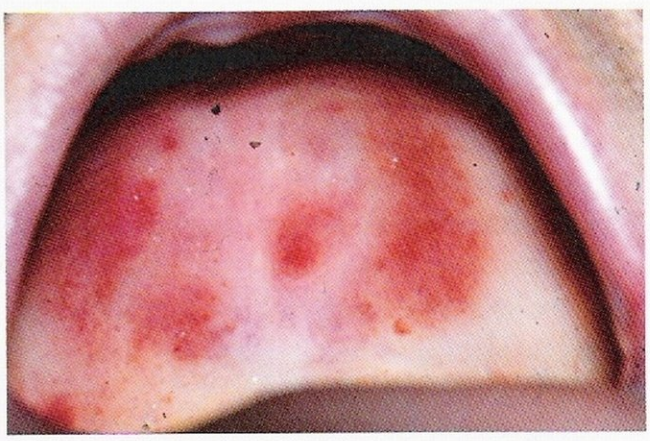


Figura 27. Reacție alergică de contact la monomer acrilic. Reacția este apărută imediat după aplicarea protezei pe câmpul protetic.

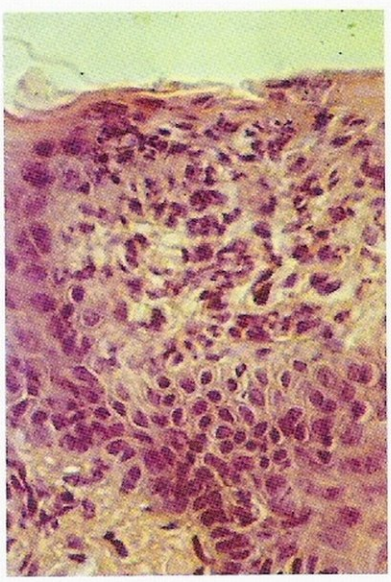


Figura 28. Stomatita de contact- aspect histopatologic. Se observă edem intraepitelial, spongioză cu formarea de microabcese. Col. HE.X20.

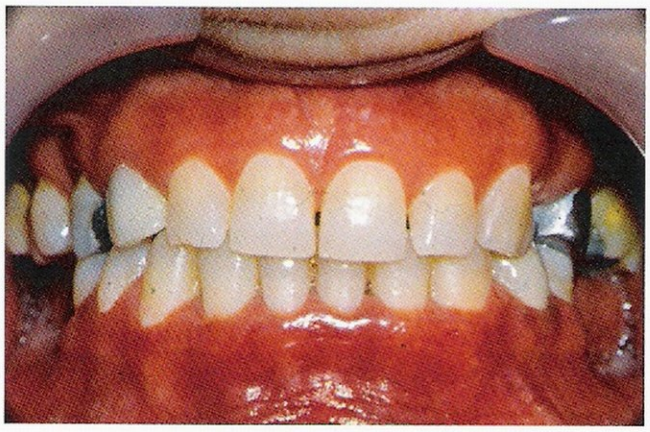


Figura 29. Gingivita cu plasmocite.(reacție la produse de higienă dentară)

Figura 30a. SG.Reacție lichenoidă de contact la aliaje de punți. Se observă placard keratozic cu aspect reticular lichenoid la zona de contact cu aliajul de punți.

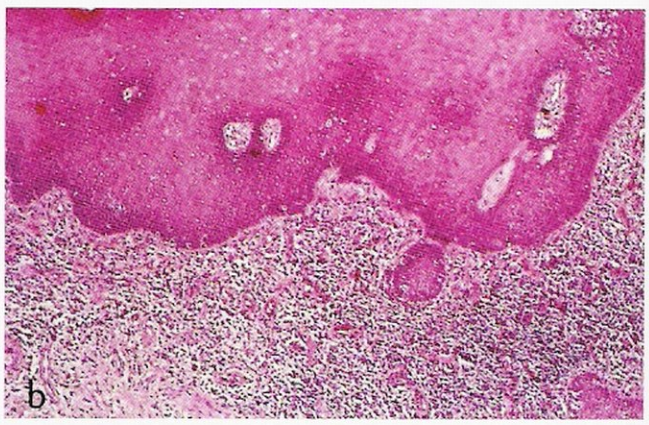


Figura 30b. SG.Reacție lichenoidă de contact la aliaje de punți. Aspect histologic. Se observă vasodilatație, edem, infiltrat lichenoid difuz cu dispoziție nespecifică ce ocupă atât corionul superficial cât și cel profund. Col HE. X10.

Figura 31. Reacție keratozică de contact la aliaje pentru punți.

pul necesar remiterii unor astfel de reacții este mai prelungit la acest nivel (30).

Clinic, pacienții se plâng uneori de usturime, gust metalic sau gust alterat. Leziunile apar ca zone keratozice nespecifice sau ca zone de lichen plan reticular, în asociere sau nu cu eroziuni și atrofie de mucoasă. Caracteristică este dispoziția lor unilaterală în zonele de contact cu materialul sau substanța cauzală (coroane, obturații de amalgam, punți etc.).(Fig. 30 a,b). Uneori, aceste leziuni pot apărea sub forma unor zone keratozice cu aspect nespecific (2) (Fig. 31).

Aspectul histopatologic este cel întâlnit în general în lichenul plan. Se poate observa infiltratul

limfocitar subepitelial „în bandă", mai puțin bine delimitat spre profunzime. Uneori, el poate fi discontinuu sau poate prezenta o dispoziție „focală". Infiltratul poate conține și plasmocite (Fig .30 b). Deseori însă, imaginea este tipică de lichen plan (36, 56, 2).

Diagnostic pozitiv și diferențial

Se face de cele mai multe ori pe baze clinice. El se bazează în primul rând pe relația de timp dintre debutul semnelor clinice și expunerea la alergenul suspectat. Clinicianul trebuie să facă un istoric foarte atent al obiceiurilor alimentare sau de higienă ale bolnavului, coroborat cu o bună cunoaștere a substanțelor cu potențial alergizant conținute în aceste produse. Pacienții vor fi chestionați despre tratamentele stomatologice efectuate în ultimul timp, despre lucrări protetice sau obturații aplicate la nivelul dinților.

Reacțiile alergice de contact trebuie departajate de:

- Reacții iritativ-traumatice de cauze locale (protetice, dentare)
- Candidoza bucală în formele limitate și stomatitele de proteză
- Lichenul plan idiopatic în formele sale unilaterale (4-5% din cazuri)
- Stomatite infecțioase de altă natură
- Dermatozele buloase cu manifestări exclusiv bucale
- Aftele bucale cronice recidivante în formele atipice
- Leziunile displazice de mucoasă: eritroplazie, leucoplazia pătată
- Keratozele traumatice sau reacționale de altă natură ale mucoasei bucale
- Afecțiunile psiho-somatice – glosodinia – în care există numai senzațiile subiective de arsură și usturime, în absența semnelor clinice.

Testele epicutanate (patch tests)

Deși se folosesc frecvent pentru diagnosticul alergiilor de contact, testele epicutanate pot da naștere uneori la rezultate eronate, datorită diferențelor de reactivitate fiziologică și imunologică dintre piele și mucoasa bucală, fapt ce a pus în discuție utilitatea lor (30).

Se folosesc baterii de teste ce conțin alergenele uzuale. Astfel, se folosesc teste pentru produse dentare, materiale de proteze, metale, antiseptice, conservanți, aromatizanți și parfumuri, coloranți alimentari. Metoda de aplicare este cea obișnuită, iar efectuarea și interpretarea lor se face în servicii de alergologie (59). Aceste teste pot fi făcute și la nivelul mucoasei bucale (5). Substanța incriminată este încorporată într-un adeziv de mucoasă și fixată printr-un pansament pe mucoasa gingivală uscată în prealabil. În cazul reacțiilor atopice de contact, testul se consideră pozitiv dacă după 5-6 ore se observă eritem intens. În cazul reacțiilor de hipersensibilitate întârziată, autorul consideră utilă efectuarea în paralel a unor teste epicutanate și epimucoase, deoarece pe gingie acest fel de pansamente nu se poate menține 48 de ore. Testul cutanat pozitiv, după acest interval, confirmă și sensibilitatea mucoasei la alergenul în cauză.

Un alt test simplu, util ca un adjuvant diagnostic, este examenul citologic din leziunile de tip imediat (60). Leziunea se raclează cu o spatulă, iar produsul obținut va fi etalat pe lamă și colorat pentru eozinofile. Prezența a numeroase eozinofile pe preparat sugerează un posibil mecanism alergic și deci necesitatea unor alte investigații clinice și de laborator mai aprofundate.

Examenul histopatologic este uneori necesar, mai ales în cazul unor leziuni cronice întinse sau cu aspect nespecific. De asemenea, este indicat în cazul keratozelor sau LP de contact care persistă și după înlăturarea factorilor cauzali. Datorită faptului că uneori poate prezenta un aspect nespecific, interpretarea rezultatului se va face în strânsă corelați cu datele clinice.

Tratament

În cazurile mai puțin grave de reacții alergice de contact, înlăturarea substanței sau materialului cauzal sunt suficiente, leziunile dispărând de la sine. În cazul reacțiilor atopice se pot folosi și antihistaminice pe cale generală. În leziunile cronice extinse

sau în cazul celor keratozice, paralel cu suprimarea factorilor iritativi locali este necesar un tratament topic cu corticoizi (36, 5, 2). Se pot folosi: fluocinonid gel, dexametason sau betametasonul valerat încorporate în adezivi de mucoasă (Orabase) sau aplicate sub formă de cremă prin masaj local de două ori pe zi. Se mai pot folosi și corticoizi cu grad de potență mai redus, încorporați în colutorii împreună cu alte medicamente. În cazul leziunilor keratozice sau lichenoide de contact care uneori nu dispar spontan după înlăturarea alergenului, corticoterapia locală se poate alterna cu tratamentul local cu retinoizi Tretinoin 0,1-0,05% în creme sau adezivi de mucoasă.

Concluzii

- Reacțiile alergice de contact sunt în general evenimente patologice rare la nivelul cavității bucale.
- Sunt produse de antigene alimentare, din produsele de igienă sau din materialele stomatologice.
- Pentru a declanșa aceste reacții, este necesar un contact repetat și prelungit al antigenelor cu mucoasa.
- Mecanismele fiziopatologice care stau la baza lor sunt atât imunitare (tip I și IV), cât și neimunitare.
- Simptomatologia și semnele clinice sunt deseori nespecifice, putând simula o serie de alte afecțiuni ale mucoasei, fapt ce îngreunează diagnosticul. Din această cauză, el este pus cu întârzieire, după multiple consultații ale pacienților la diferiți medici.
- Diagnosticul pozitiv se bazează pe identificarea alergenului cauzal, iar înlăturarea sa duce de cele mai multe ori la dispariția leziunilor.
- Totuși, sunt situații în care, chiar după înlăturarea alergenului, leziunile persistă (ec. LP și dermatozele de contact) – situații în care corticoterapia sau tratamentul local cu retinoizi rămân tratamentele de elecție.

Bibliografie

1. Gell P, Coombs R – "Clinical aspects of immunology", 3rd ed. Blackwell, 1975.

2. Neville BW, Damm D D, Allen CM, Bouquot JE – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002, pp. 300-313.

3. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A – „Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: Outcome after switching to a different treatment", Arch Intern Med 2004;164:910-913.

4. Yanturali S, Ergun N, Eminoglu O, Kalkan S, Tuncok Y – „Life threatening tongue angioedema associated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor", Vet Hum Toxicol 2004;46:85-86.

5. Eversole LR – „Allergic stomatitides", J Oral Med 1979;34:93-102.

6. Gombos, F., Serpico, R. – „Imunopatologia orale", 1999, Piccin Nuova Libraria, S.p.A., Padova, pag. 113-114.

7. Țovaru S, Țovaru M, Trifu P – "Eritemul fix post medicamentos la nivelul mucoasei bucale", Dermato-Venerologia 2002;47:33-38.

8. Shiotara T, Moriya N – „Epidermal T cells: their functional role and disease relevance for dermatologysts", J Invest Dermatol 1997;109:271-5.

9. Teraki J, Moriya N, Shiotara T – "Drug induced expression of intercellular adhesion molecule 1 on lesional keratinocytes in fixed drug eruption", Am J Pathol 1994;145:550-60.

10. Kaupponen K, Stubb S – "Fixed eruptions: Causative drugs and challenge tests", Br J Dermatol 1985;112:575-578.

11. Stubb S, Allanko K, Reitano S – „Fixed drug eruptions: 77 cases from 1981 to 1985", Br J Dermatol 1984;120:583-589.

12. Wright J – „Oral manifestations of drug eruption", Dental Clinics of North America 1984;28:529-543.

13. Bastuji-Garin S, et al. – "Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme", Arch Dermatol 1993;129:92-96.

14. Scully C, Bagan JV – „Adverse drug reactions in the orofacial region", Crit Rev Oral Biol Med 2004;15:221-239.

15. Farthing PM, et al. – "Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme", J Oral Pathol Med 1995;24:9-13.

16. Farthing P, Bagan JV, Scully C – "Erythema multiforme", Oral Diseases 2005;11:261-267.

17. Auquier-Dunant A, et al. – "Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study", Arch Dermatol 2002;1019-1924.

18. Billiau A, et al. – "Immunomodulatory properties of interferon-gamma. An update", Ann N Y Acad Sci 1998;856:22-32.

19. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, et al. – "Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis", Br J Dermatol 1996;134:710-714.

20. De Rossi SS, Hersh EV – "A review of adverse oral reactions to systemic medications", Gen Dent 2005;54(2):131-8.

21. Lozada F, Silverman S – „Eritema multiforme. Clinical characteristics and natural history in 50 patients", Oral Surgery 1983;46:628-636.

22. Schofield JK, Tatnail FM, Leigh IM – "Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients", Br J Dermatol 1993;128:542-545.

23. Almeyda J, Levantine A – "Drug reactions: lichenoid drug eruption", Br J Dermatol 1971;85:604-607.

24. Mc Cartan BE, Creary CE – "Oral lichenoid drug eruptions", Oral Diseases 1997;3:58-63.

25. Scully C, Bagan-Sebastian JV – "Adverse Drug Reactions in the Orofacial Region", Crit Rev Oral Biol Med 2004;15(4)221-240.

26. Voltz M et al. – "Differing immunohistochemical profiles in non-erosive oral lichen planus", Austr Dent J 1989;34:379-390.

27. Mc Cartan BE, Lamey PJ – "Expression of CD1 and HLA-DR on Langerhans cells on oral lichenoid drug eruptions and idiopatic oral lichen planus", J Oral Pathol Med 1997;26:176-180.

28. Țovaru S, Părlătescu I – "Manifestări alergice în Stomatologie", Zilele Medicinei Dentare Ieșene, Congres International, Iași, 13-15 martie 2008.

29. Schiodt M – "Oral lupus erythematous III. A histopathologic study of sisty-six patients", Oral Surgery 1984;57:281-293.

30. Ahlfors Eva Elisabeth, Lyberg T – "Contact sensitivity reactions in the oral mucosa", Acta Odontol Scand 2001;59:248-254.

31. Reitschel RL, Fowler JF – "Contact stomatitis and cheilitis", Fischer HA ed., Fischers Contact dermatitis 4th ed., Wiliams & Wilkins, Baltimore 1995, pg. 886.

32. Langlade MA et al. – "Les eczémas de contact de la muqueuse bucale", Ann Dermatol Venerol 1992;119:585-580.

33. Kaaber S – "Allergy to dental materials with special reference to the use of amalgam and polymetylacrylate", Int Dent J 1990;40:359-365.

34. Lamey PJ, Lewis MA – "Oral medicine in practice: orofacial allergic reactions", Br Dent J 1990;168:59-63.

35. LeSueur BW, Yiannias JA – "Contact stomatitis", Dermatol Clin 2003;21:105-114.

36. De Rossi S, Greenberg M – "Intraoral contact allergy: a literature review and case reports", JADA 1998;128:1435-1441.

37. Bousquet PJ, et al. – "A stomatitis due to artificial cinnamon-flavored chewing gum", Arch Dermatol 2005;141(11):1466-7.

38. Miller RL, Gould AR, Bernstein ML – "Cinnamon induced stomatitis venenata", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:708-16.

39. Lamey PJ et al. – "Sensitivity reaction to the cinnamon aldehyde component of toothpaste", Br Dent J 1990;168:115-8.

40. Davis C, Squier C, Lilly G – "Irritant contact stomatitis: a review of the condition", J Periodontol 1998;5:709-17.

41. Tongerson RR, et al. – "Contact allergy in oral disease", J Am Acad Dermatol 2007;57(2):315-21.

42. Koch P, Bahmer FA – "Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study", J Am Acad Dermatol 1999;41:422-30.

43. Bergman M – "Side effects of amalgam and its alternatives local, systemic and environmental", Int Dent J 1990;40:10.

44. Schuster G et al. – "Allergies induced by orthodontic alloys: incidence and impact on treatment. Results of a survey in private orthodontic offices in the Federal State of Hesse, Germany", J Orofac Orthop 2004;65(1):48-59.

45. Genelhu MC, et al. – "Characterization of nickel-induced allergic contact stomatitis associated with fixed orthodontic appliances", Am J Orthod Dentofacial Orthop 2005;128(3):378-81.

46. Jones TK et al. – "Dental implication of nichel hipersensitivity", J Biol Buccale, 1986;14:83-100.

47. Yiannias JA, et al. – "Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus", J Am Acad Dermatol 2000;42:177-82.

48. Tvinnereim HM, et al. – "Allergic contact reactions to dental gold", Contact Dermatitis 2003;48(5):288-9.

49. Koutis D, Freeman S – "Allergic contact stomatitis caused by acrylic monomer in a denture", Austral J Dermatol 2001;42:203-6.

50. Saurat YH, et al. – "Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles", 3eme, Ed. Masson, Paris, 1999, pg. 747.

51. Garrido Fernandez S, et al. – "Allergic contact stomatitis due to therapeutic propolis", Contact Dermatitis 2004;50(5):321.

52. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C – "Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE mediated hipersensitivities to foods", Clin Allergy 1987;17(1):33-42.

53. Pastorello E – "Oral allergy syndrome: clinical aspects and pathogenic mechanisms", Sem Clin Immunol 1992;4:35-40.

54. Axéll T.– "Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology", Acta Odontol Scand 2001;59:315-319.

55. Morton CA, et al. – "Contact sensitivity to mentholl an peppermint in patients with intraoral symptoms", Contact Dermatitis, 1995;35:281-284.

56. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK – „Oral pathology – Clinical Pathologic Correlations", fourth ed., Elsevier, Philadelphia, 2003.

57. Solleato TP, Greenberg MS – "Plasma cell gingivitis report of two cases", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:690-3.

58. Palmer RM, Everson JV – "Plasma cell gingivitis", J Oral Surg 1981;51:187.

59. Gawkrodger DJ – „Investigation of reactions to dental materials", Br J Dermatol 2005;153(3):479-85.

60. Riekles NH – „Allergies in surface lesions of the oral mucosa", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;88:744-749.

Aftele bucale cronice recidivante, aftoza, maladia Behçet

Aftele sunt poate cea mai răspândită afecțiune a mucoasei bucale. Ele pot interesa între 20-50% din populație, în funcție de tipul populației, nivelul socio-economic sau profesional (1, 2, 3). Sexul feminin este mai interesat. Afecțiunea este mai frecventă la tineri, mai ales la nivelele socio-profesionale ridicate, și are tendința să scadă cu vârsta (4). De cele mai multe ori, simptomatologia relativ puțin deranjantă și caracterul trecător al leziunilor minore face ca cea mai mare parte din pacienți să nu se prezinte pentru tratament. Dimpotrivă, aftoza recidivantă, prin suferințele de lungă durată, necesită un tratament medical.
În același timp însă, trebuie avut în vedere că uneori aftele bucale pot reprezenta semnele unor afecțiuni generale grave, cum sunt afecțiunea Behçet, maladia Crohn sau rectocolita ulcero-hemoragică, fapt ce impune ca maladia aftoasă să fie privită oricând cu seriozitate.

Etiologie

Cu tot volumul mare de cercetări în domeniu, efectuate în ultimii 30 de ani, etiologia aftelor rămâne în mare parte necunoscută. Totuși, în prezent, câteva concluzii sunt clare:

- aftoza bucală este o afecțiune inflamatorie localizată a mucoasei bucale
- nu este de natură infecțioasă, deși germenii microbieni sau virusurile au fost suspectați în trecut în etiologia bolii
- este o maladie multi-factorială
- are la bază un mecanism autoimun, declanșat de diferite antigene, atât exogene, cât și endogene, insuficient cunoscute.

Fiziopatologie

Mecanismul fiziopatologic al aftelor presupune două etape:

- o primă etapă cu mediere celulară
- o a doua etapă, cu mediere prin complexe imune circulante, ambele având ca rezultat necroza limitată a unor zone din epiteliu.

1. Stimuli de natură necunoscută activează celulele epiteliale, care vor produce o cantitate crescută de Il-1, TNF-α și factori chemotactici leucocitari (Il-8 și GRO). Acest proces va antrena un răspuns imunitar cu mediere celulară, materializat prin activarea celulelor Langerhans și a limfocitelor T (5). Se va declanșa astfel producerea unor clone de celule T citotoxice prin intermediul celulelor T-helper. Aceste celule vor produce o cantitate însemnată de Il-2 și TNF-α, având ca rezultat apariția pe suprafața keratinocitelor a grupărilor MHC cl. I și cl. a II-a, care le vor face și mai vulnerabile în procesul imun apărut deja (6). Celulele epiteliale vor deveni astfel

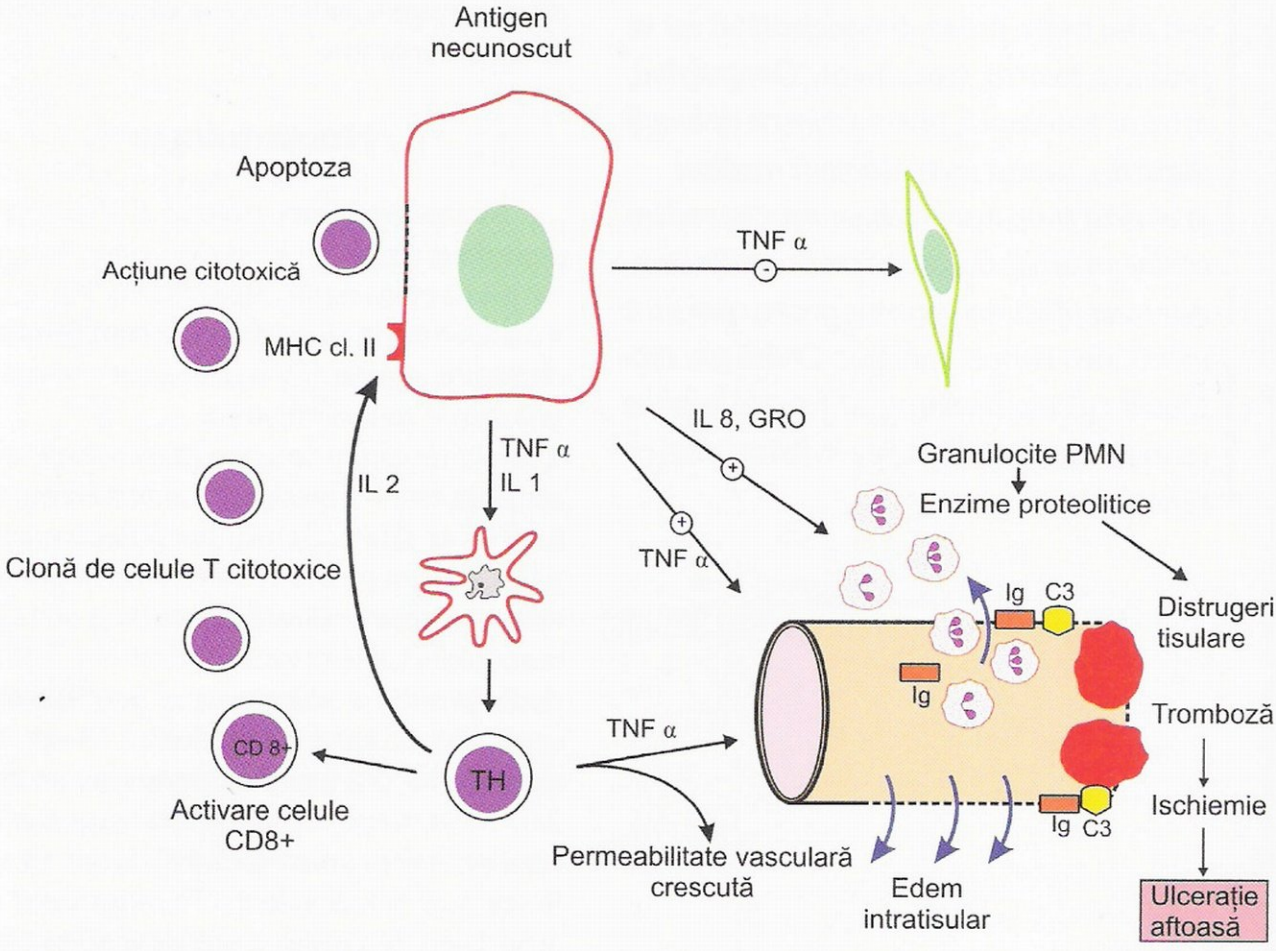
ținta celulelor T citotoxice, care vor produce distrugeri tisulare ca un prim proces patologic (7).

• Excesul de TNF-α va afecta concomitent și *celulele endoteliale*, având ca rezultat o creștere a permeabilității vasculare, un chemotactism pozitiv pentru polimorfonucleare și o extravazare masivă a lor în țesuturi, evenimente observate în fazele timpurii ale leziunilor. Concomitent, se observă o scădere a producției tisulare de Il-10, o citokină cu un puternic efect antiinflamator și de proliferare a celulelor epiteliale, observat în procesele de regenerare tisulară. Scăderea producerii de Il-10 explică și tendința de cronicizare a leziunilor în afte (8).

• Producția de TNF-α în exces, pe lângă alterările vasculare locale pe care le generează (9), are și *efecte citotoxice asupra fibroblastelor*, explicând astfel și extinderea în corion a leziunilor din afte (10).

2. Imunitatea umorală este implicată și ea în fiziopatologia leziunilor. S-a observat că anumite *complexe imune circulante* vin să se fixeze atât în epiteliu, cât și la nivelul vaselor, declanșând astfel un proces de vasculită imună (11). Ca urmare a creșterii permeabilității vasculare, o serie de imunoglobuline și complement vor extravaza sau se vor depune la nivelul vaselor. Acest fapt atrage după sine prezența polimorfonuclearelor, care vor extravaza, eliberând o serie de enzime citoplasmatice foarte active, care prin distrucții tisulare vor

Figura 1. Mecanismul fiziopatologic în afte. Se observă cele două tipuri de acțiuni:
1. citotoxică, prin intermediul celulelor CD8 activate, sub acțiunea TNF-α și a prezeței grupărilor MHC cl. II.
2. Vasculită imună, cu mediere prin complexe imune circulante, ce antrenează PMN neutrofile, care, prin enzimele proteolitice eliberate, duc la tromboză vasculară, ischemie, alterări tisulare și apariția ulcerațiilor aftoase.



agrava leziunile inițiale, produse de activitatea citotoxică celulară (11). Leziunile vasculare sunt urmate de microtromboze, ischemie locală și necroza epiteliului supraiacent.

Acest proces patologic, cunoscut sub numele de *vasculită mediată prin complexe imune* (*vasculită leucocitoclastică*), este susținut de prezența timpurie a polimorfonuclearelor neutrofile în țesuturi și stă la baza fenomenelor de ischiemie locală, apărute în a doua fază a bolii.

În concluzie, pe baza datelor enunțate mai sus putem afirma că ulcerațiile aftoase sunt consecința unui conflict imunitar localizat, în care sunt implicate atât celule T într-un mecanism inițiat celular, cât și complexe imune circulante, într-un mecanism vascular ulterior care are ca rezultat o necroză epitelială. Natura stimulului inițial patologic rămâne însă necunoscută. Producerea în exces, în mod anormal, a unor mediatori imunitari activi: TNF α, IL-2, IFN γ de către celulele imunitare activate rămâne evenimentul patologic cheie în afte, ca răspuns la o serie de stimuli locali sau generali încă insuficient precizați. O reprezentare schematică a procesului fiziopatologic în afte este prezentată în Fig. 1.

Factori favorizanți

a) Factori microbieni - Streptococul de tip 2A, streptococul mitis și streptococul sangvis, prin antigenele lor și produșii lor de metabolism, au fost incriminați în geneza aftelor. O serie de studii au investigat asocierea dintre aftoză și helicobacter pilori (12, 13). Datele publicate sunt însă insuficiente și uneori chiar contradictorii (14).

b) *Virusurile*, între care virusul herpetic tip 6, citomegalovirusul, au fost suspectate de implicare în geneza bolii (15). Imposibilitatea izolării lor din leziune infirmă pentru moment această ipoteză. Etiologia infecțioasă a aftelor nu poate fi confirmată și datorită faptului că acestea nu răspund la nici un fel de tratament antimicrobian sau antiviral sistemic. În schimb, răspund eficient la tratamentele generale cu imunosupresive sau imunomodulatoare (corticoizi, pentoxifilin, talidomidă), fapt ce sprijină ipoteza naturii lor autoimune prin aceste probe terapeutice.

c) *Alimentele* – apariția aftelor după anumite alimente a dus la concluzia că unele substanțe alimentare pot penetra prin mucoasă, influențând antigenicitatea normală a epiteliului. Se cunoaște apariția de afte după alimente ca: alune, ciocolată, nuci, brânzeturi fermentate, miere etc. (16). Unii pacienți cu aftoză cronică prezintă o sensibilitate mai mare decât restul populației la anumite alimente (17, 18, 19).

Ca alergene alimentare au mai fost menționate: acidul benzoic, substanțe aromatizante sau conservanți. Sensibilitatea la alimente trebuie considerată ca un factor favorizant suplimentar și nu un factor etiologic (20).

d) *Asocierea cu anumite afecțiuni generale* (1, 20) – anumite afecțiuni generale pot avea ca manifestări și apariția de afte sau leziuni asemănătoare la nivelul cavității bucale. Dintre acestea putem menționa: maladia Behçet, deficitul de fier, acid folic, vitamina B_1, B_6, B_{12} (21).

Corectarea acestor deficiențe a dus la ameliorări importante ale aftozei bucale. Alte afecțiuni generale însoțite de afte sunt: maladii gastro-intestinale (enteropatia legată de intoleranța la gluten, maladia Crohn sau colita ulcerativă), sindromul Sweet, neutropenia ciclică sau sindromul de inflamație a cartilajelor (MAGIC).

e) *Alți factori* – Printre alți factori incriminanți în apariția aftelor putem enumera, anumite grupe de histocompatibilitate HLA-A2, HLA-B12, HLA-DR2, factori traumatici locali, factori endocrini, stari de stress, fumatul etc. Date recente au raportat o dereglare a raportului oxidanți/antioxidanți la nivel eritrocitar și plasmatic la pacienți cu aftoză recidivantă (22). De asemenea, s-a raportat o scădere sangvină, concomitent cu o creștere salivară a enzimelor antioxidante la acești pacienți (23).

Aspect clinic al leziunii aftoase

Debutul are loc sub forma unei mici zone eritematoase însoțită de senzație de arsură sau usturime. După 12-14 ore, la nivelul respectiv apare o *ulcerație cu aspect tipic*: Prezintă un contur net, formă rotunjită sau ovalară, marginile nereliefate, fundul plan acoperit cu depozite de fibrină alb-

gălbui. Împrejur prezintă un halou roșu congestiv, iar mucoasa vecină este edematiată (Fig. 2). Ulcerațiile nu sunt precedate de vezicule sau bule, nu sângerează, nu se însoțesc de stare febrilă.

Dimensiunile ulcerațiilor sunt variabile, de la 2-3 mm la peste 10 mm diametru. Sunt dureroase și produc tulburări funcționale. Atunci când apar la nivelul fundului de sac vestibular sau lingual, aftele pot prezenta un aspect atipic „în fisură" (Fig. 3).

Localizarea în ordinea frecvenței este: mucoasa labială, jugală, marginile și fața inferioară a limbii, fundul de sac vestibular, planșeul bucal. Palatul moale și pilierii amigdalieni sunt sediile de predilecție, în special pentru aftele majore. Nu apar pe gingia fixă și nici pe roșul de buză, acesta fiind un element de diagnostic diferențial cu ulcerațiile herpetice. La palpare leziunea este suplă, elastică în cazul leziunilor majore, nu prezintă adenopatie satelită. Durata leziunilor este de 1-2 săptămâni, iar vindecarea se face fără cicatrici.

Evoluția leziunii se face în pusee mai rare sau mai dese, separate de intervale de timp variabile: săptămâni, luni, ani. Uneori, aceste intervale sunt foarte scurte, chiar de câteva zile, iar erupțiile se succed aproape continuu. În această situație nu mai avem de-a face cu *afte comune*, ci cu *aftoza bucală recidivantă*.

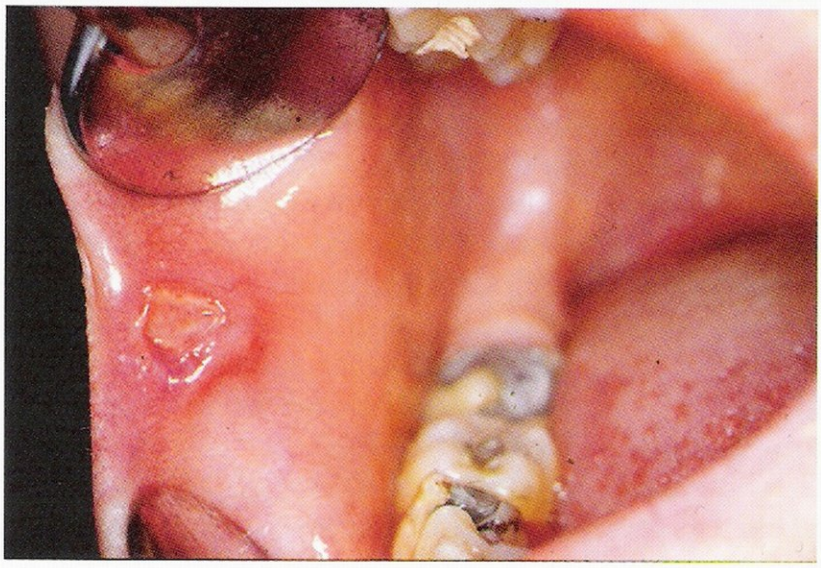


Figura 2. Ulcerație aftoasă la care se observă conturul bine delimitat, net, fundul acoperit cu depozite de fibrină și halou congestiv perilezional.

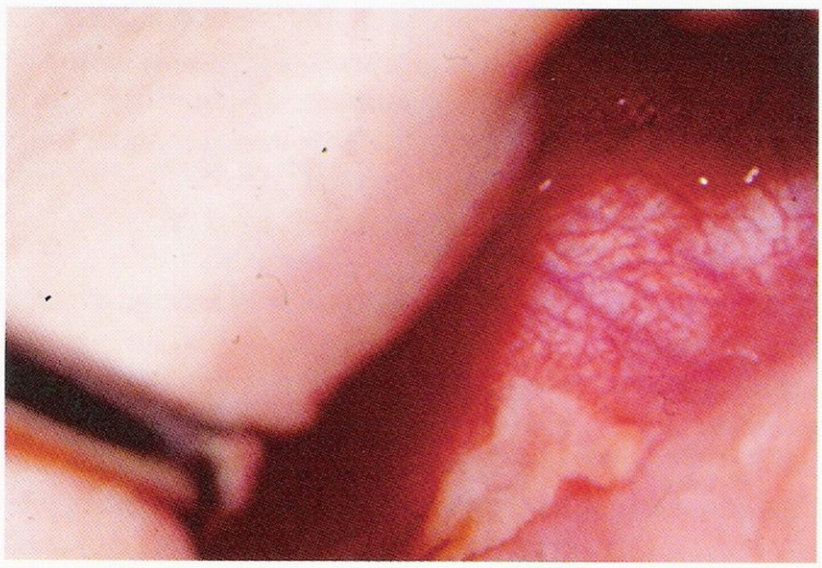


Figura 3. Aftă cu aspect atipic alungit situată în fundul de sac vestibular.

Forme clinice (24, 25)

a. *Afte minore*

Sunt forma clinică cea mai frecventă. Se caracterizează prin ulcerații rotund-ovalare, bine delimitate, de 4-8 mm diametru. Sunt dureroase, durează 7-10 zile, se vindecă fără cicatrici (Fig. 4 a și b).

b. *Afte majore* (maladia Sutton)

Pot apărea încă de la o vârstă tânără, interesează cam 10% din pacienții cu afte. Leziunile au foarte des un aspect atipic. Apar ca ulcerații de peste 1 cm diametru, cu aspect crateriform, cu contur în general neregulat, cu marginile reliefate din cauza edemului de vecinătate (Fig. 5). Sunt înconjurate de un halou congestiv, nu sângerează, iar fundul este acoperit de depozite de fibrină albgălbui sau alb cenușiu.

Pot apărea în diferite zone ale cavității bucale, cu precădere pe limbă, palat, pilieri amigdalieni, mucoasa labială (Fig. 6, 7, 8). Apar foarte rar pe planșeul bucal sau la linia de reflexie cu mucoasa alveolară (Fig. 9). Uneori sunt foarte asemănătoare cu un carcinom în forma ulcerativă. Sunt în general unice, deși uneori pot coexista chiar 2-3 leziuni. Sunt foarte dureroase, generând tulburări funcționale importante, dar *starea generală nu este afectată*. Pot dura săptămâni sau chiar luni fără tendință de vindecare spontană. Concomitent pot exista și afte minore.

O altă caracteristică importantă a acestor leziuni este faptul că după vindecare pot da naștere uneori la *cicatrici retractile* sau chiar mutilante (pierderi de substanță, amputări de luetă).

Aftele majore atipice sunt leziuni relativ frecvent întâlnite. Ele diferă de aftele majore tipice prin faptul că au un contur neregulat, iar marginile nu sunt reliefate. Haloul congestiv este redus sau absent, fapt observat mai ales în cazul pacienților cu imunodeficiențe (leucoze, HIV, iradieri etc.) Aspectul atipic apare și atunci când o erupție aftoasă se prelungește în timp, devenind cronică. Ulcerațiile pot conflua în leziuni policiclice cu aspect atipic (Fig. 10, 11).

c. *Afte herpetiforme* (sau *afte miliare)*

Apar la circa 10% din pacienții cu afte. Se caracterizează prin erupții de mici ulcerații de 1-3 mm diametru, grupate (de la 10 la 100 elemente), foarte dureroase, care dispar spontan după 1-2 săptămâni. Sunt localizate de cele mai multe ori pe mucoasa mobilă sau pe fața ventrală a limbii. Spre deosebire de leziunile herpetice, nu sunt precedate

Figura 4 a, b. Afte minore cu aspect tipic.

Figura 5. Aftă majoră la nivelul limbii cu halou congestiv important perilezional.

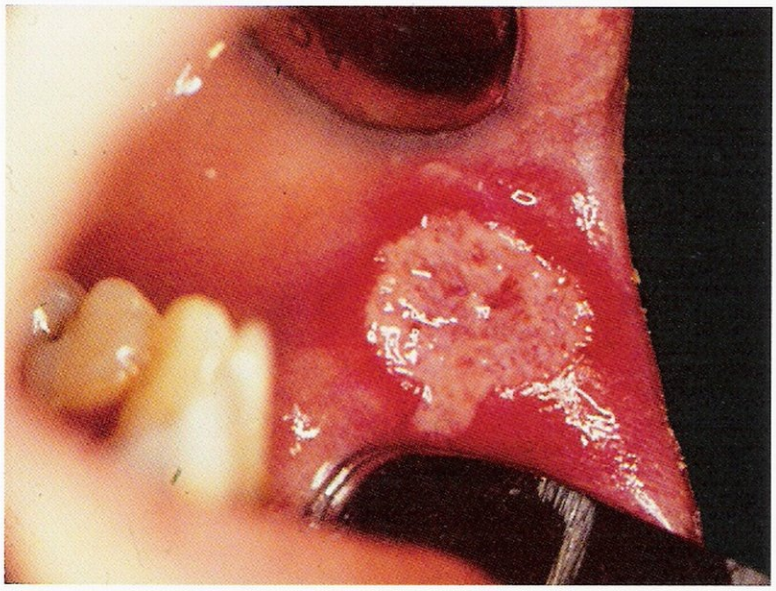


Figura 6. Aftă majoră tipică în zona retrocomisurală.

Figura 7. Aftă majoră la nivelul pilierului amigdalian.

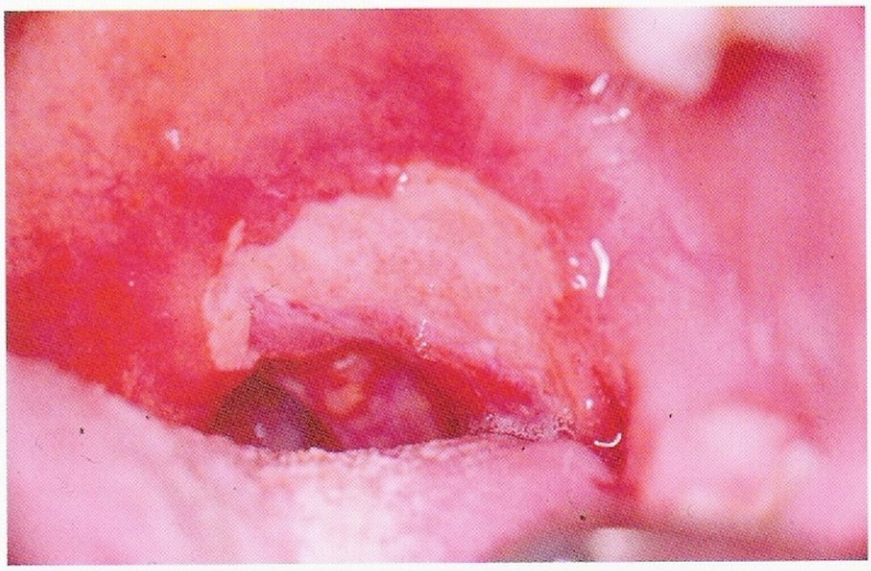


Figura 8. Aftă de mari dimensiuni la nivelul vălului și pilierului amigdalian.

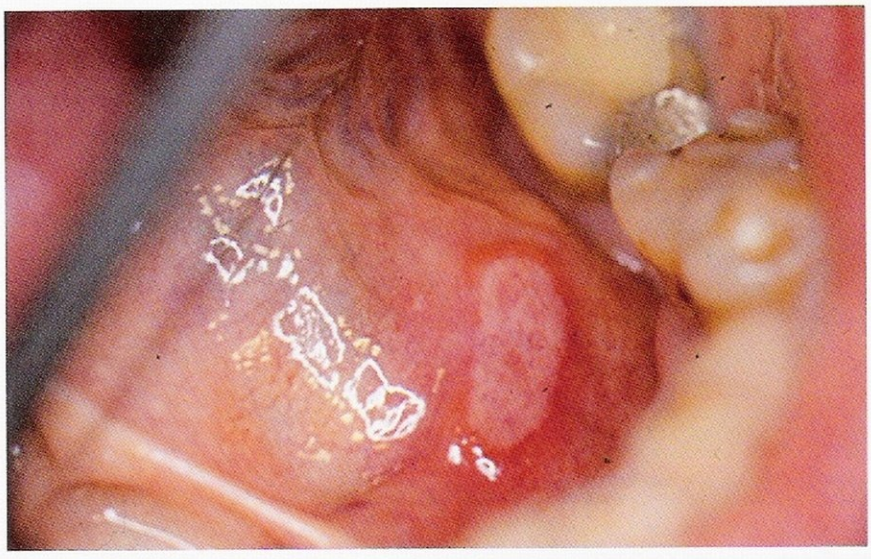


Figura 9. Aftă majoră situată la nivelul planșeului bucal.

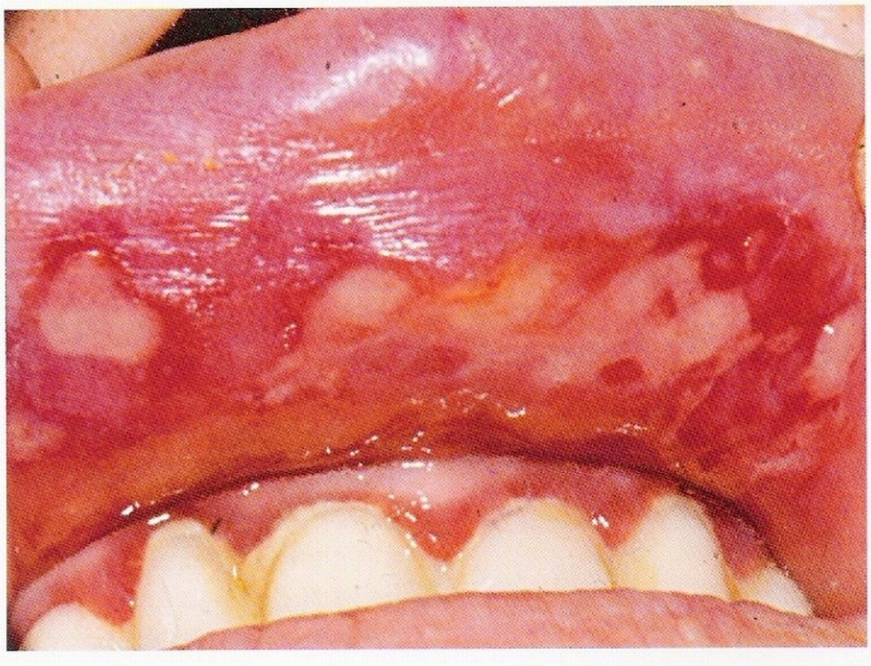


Figura 10. Afte atipice multiple la nivelul mucoasei labiale superioare.

Figura 11. Erupție aftoasă întinsă cu aspect atipic modificat datorită evoluției îndelungate.

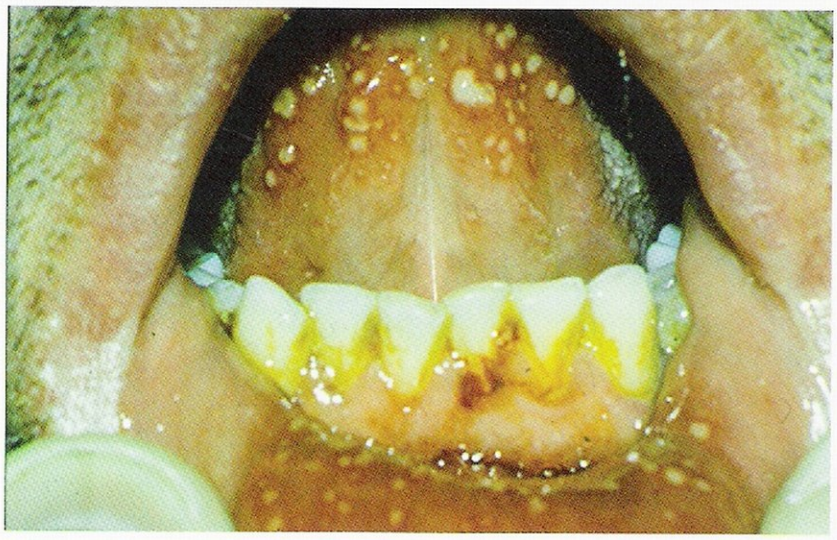
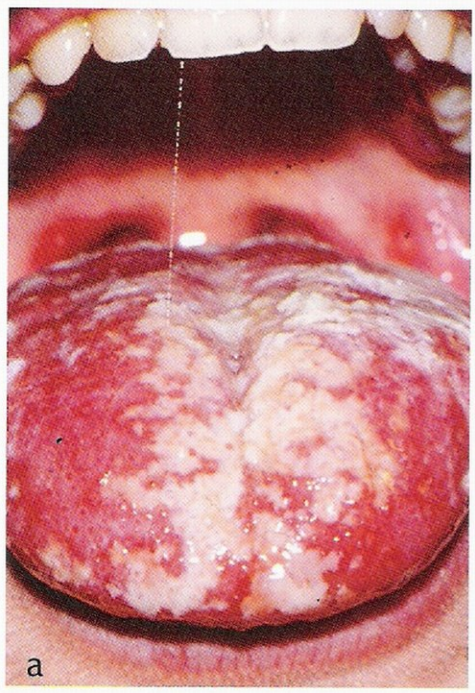


Figura 12. Afte herpetiforme (miliare). Erupție întinsă.



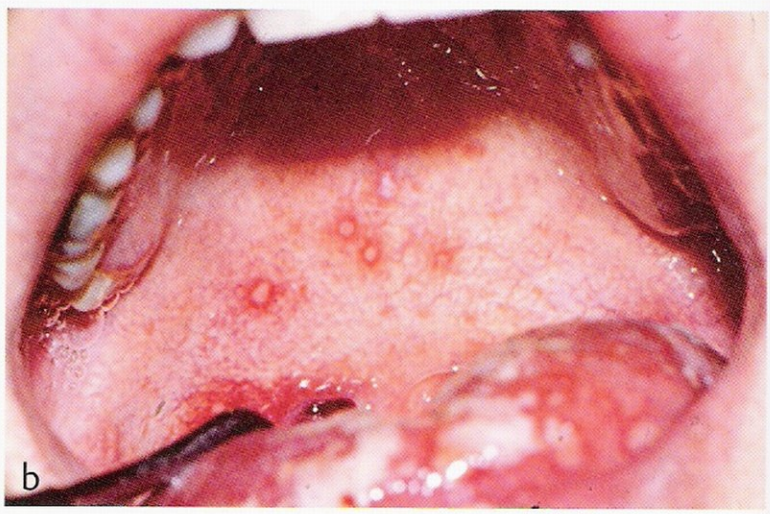


Figura 13 a, b. S.V. Aftoză acută asemănătoare primoinfecției herpetice.

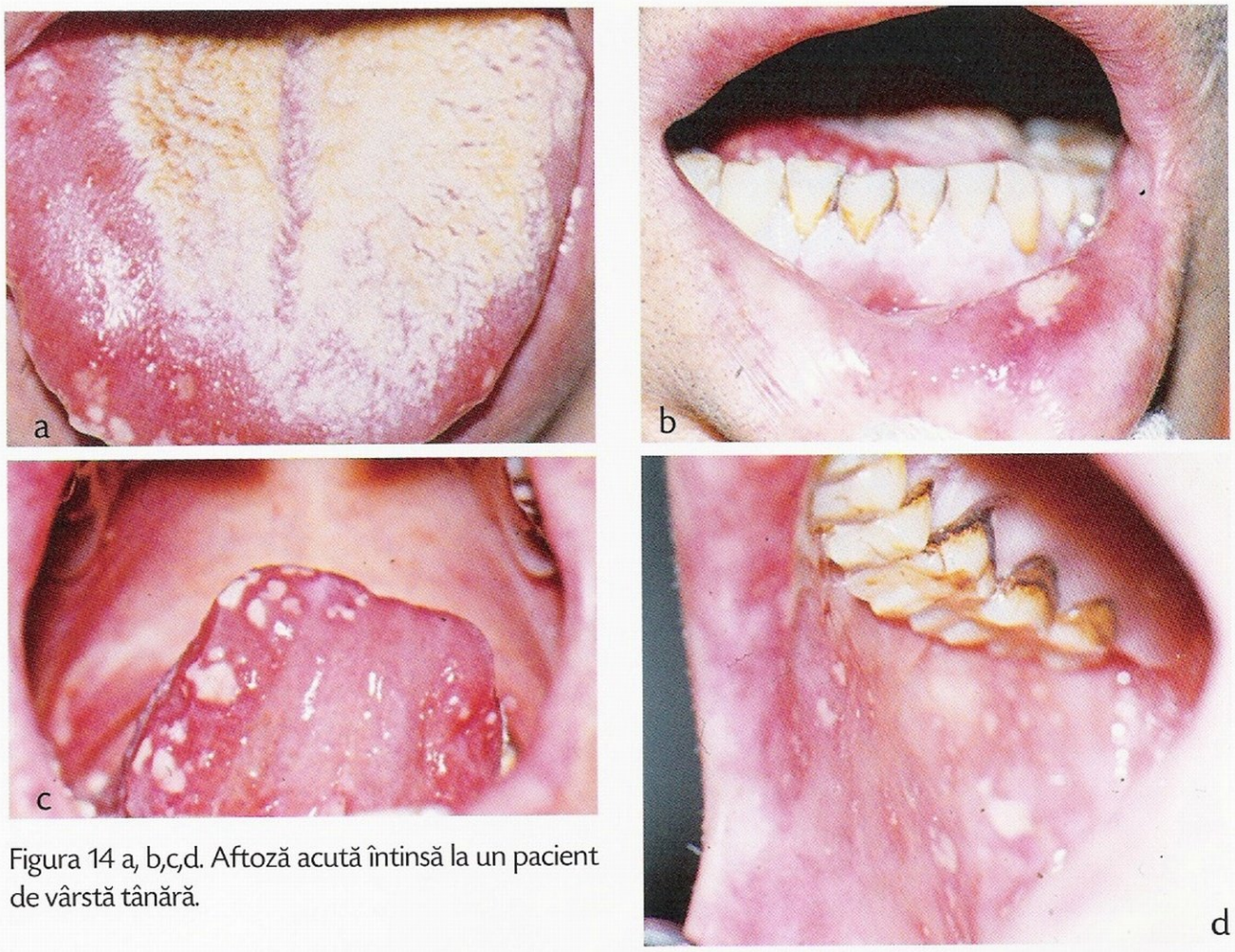


Figura 14 a, b,c,d. Aftoză acută întinsă la un pacient de vârstă tânără.

de vezicule și nu conțin particule virale (Fig. 12).

Aftele pot apărea și evolua în două feluri: fie apar sporadic, la intervale mai mari sau mai mici de timp, fie apar aproape continuu, o erupție succedând altora, situație în care suntem în fața a ceea ce se numește *aftoză cronică recidivantă* sau *aftoză complexă* (26).

De asemenea, numărul de leziuni dintr-un puseu, mai mare sau mai mic, poate genera forme clinice mai mult sau mai puțin grave. Astfel, Boisnic și Tovaru 1991 au avansat ideea de *aftoză acută*, ca o forma particulară de manifestare a bolii (27) (Fig. 13 a, b). Este cazul erupțiilor întinse de leziuni aftoase, cel mai des de tip herpetiform sau minor, cu debut brutal însoțite de tulburări funcționale importante și adinamie. Adenopatia este prezentă numai în cazul suprainfectării leziunii.

După aceiași autori, gravitatea afecțiunii se apreciază după următoarele criterii :

- numărul de leziuni pe unitatea de suprafață;
- mărimea aftelor;
- numărul de zone ale cavității bucale interesate;
- forma clinică de aftoză (majoră, minoră, herpetiformă);
- durata fiecărui puseu;
- perioada de latență între două pusee;
- importanța tulburărilor funcționale (Fig. 14 a, b, c, d).

Aspect histopatologic (1, 20)

- *În faza preulcerativă* se pot observa: edem intratisular, vasodilatație și infiltrat intraepitelial. Clinic, această fază se caracterizează prin durere, edem și eritem intens produs de procesul de vasculită localizată.
- *În faza de stare* se pot observa : vasodilatație, infiltrat celular dens sublezional și necroză epitelială. Infiltratul este format, peste 80%, din limfocite,

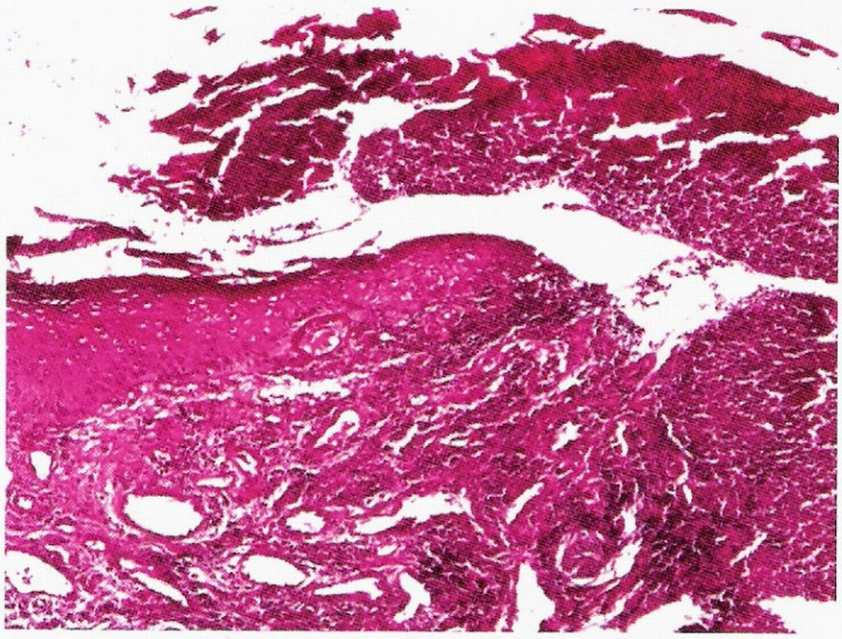


Figura 15. Imagine histopatologică în afte. Se poate observa vasodilatație, infiltrat celular dens în corion și necroză epitelială. Col HE X4.

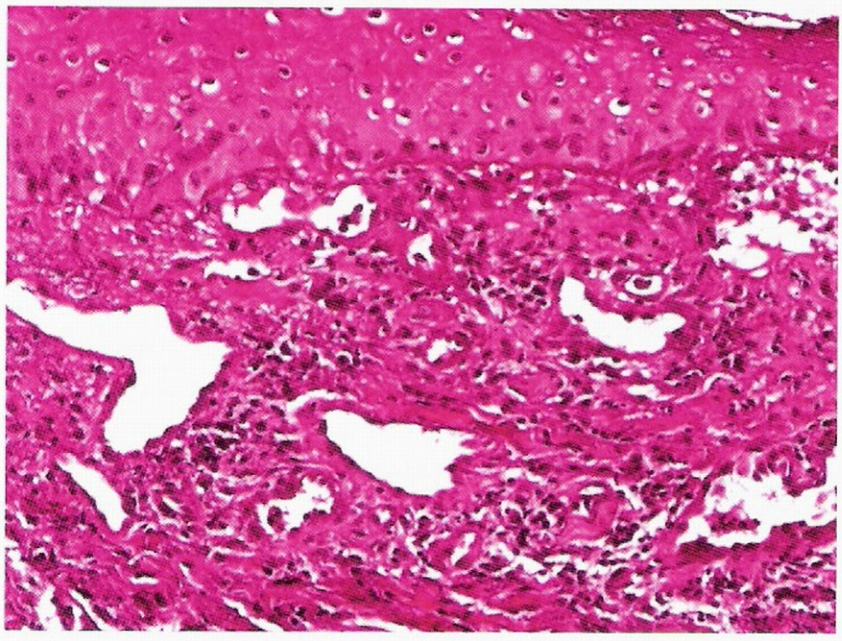


Figura 16. Același aspect 10X. Se poate observa vasodilatație importantă, edem și infiltrat celular dens perivascular.

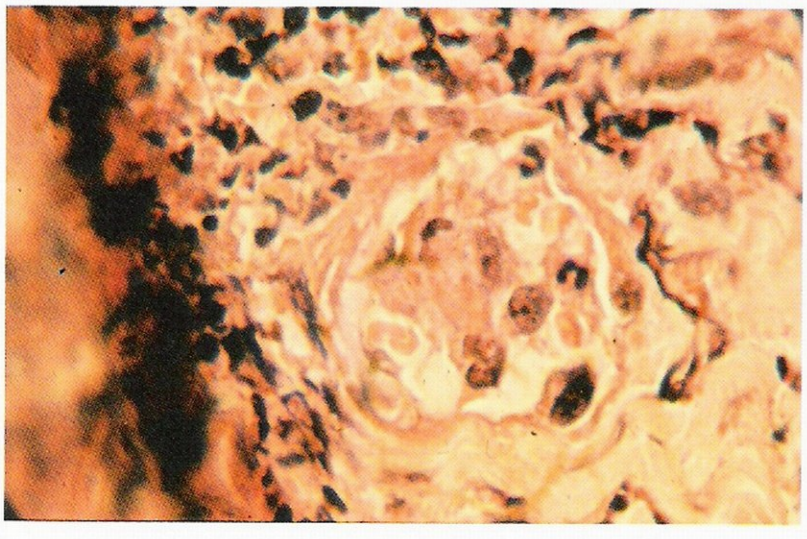


Figura 17. Imagine de angeită obliterantă în afte. Se poate observa tromboză vasculară cu numeroase hematii și polimorfonucleare în lumen.Infiltrat important perivascular. Col HE 40X.

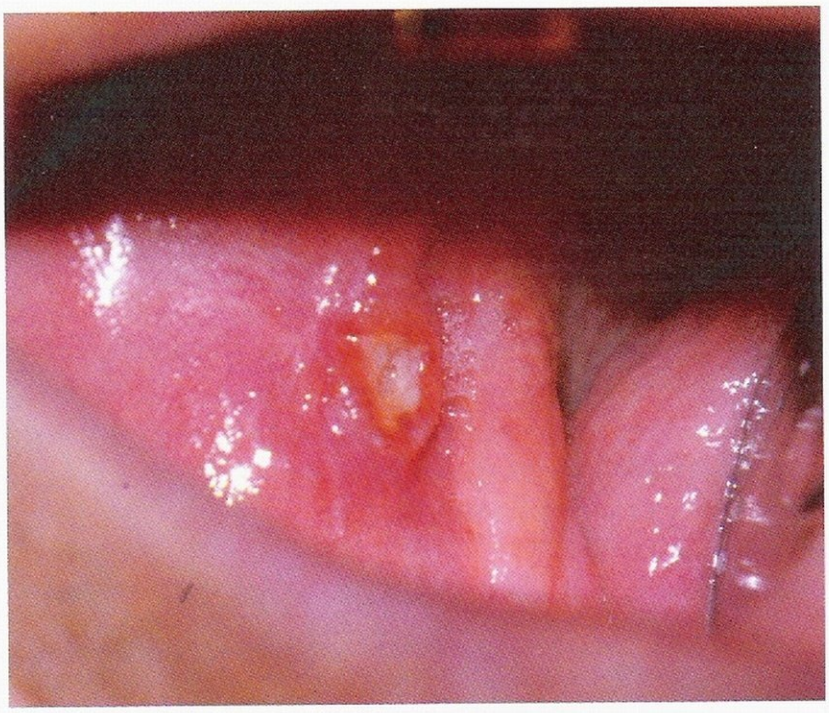


Figura 18. Carcinom epidermoid jugal cu localizare atipică și aspect foarte asemănător unei afte majore.

restul populației celulare fiind macrofage, polimorfonucleare, neutrofile și mastocite (28) (Fig. 15, 16). Acestea din urmă, prin mediatorii inflamatori și enzimele proteolitice eliberate, agravează procesul patologic. În corion se mai pot observa capilare cu endoteliul turgescent și vase trombozate cu leziuni de angeită obliterantă (27) (Fig. 17).

În rezumat, un aspect de turgescență capilară cu necroza endoteliului și exudat fibrinoid cuprinde într-o arie de infiltrat cu celule mononucleare (leucocite, PMN, limfocite, hematii, mastocite) foarte sugestiv pentru un tablou histologic de vasculită, poate fi observat în leziunile aftoase.

Diagnostic diferențial

Se bazează invariabil pe istoric și aspectul clinic al leziunilor. Este foarte important să fie eliminate cauzele generale, în special în cazul leziunilor cu debut la vârsta adultă.

1. Aftele minore – rareori pot fi confundate cu alte afecțiuni de mucoasă. Trebuie diferențiate de ulcerațiile asemănătoare aftelor apărute în unele afecțiuni generale (neutropenie ciclică, avitaminoze, anemii).

2. Aftele majore – trebuie diferențiate de:

- *ulcerațiile neoplazice*: aspect ulcero-proliferativ, fundul granular-sângerând, acoperit cu depozite necrotice alb cenușiu, fetide, nu foarte dureroase, infiltrate-indurate, prost delimitate în profunzime, fără halou congestiv; adenopatie prezentă (Fig. 18)
- *ulcerațiile luetice*: aspect mai curat, zone leucoplazice vecine mai puțin dureroase, aspect nodular-ulcerat, fără halou congestiv; adenopatie prezentă
- *ulcerațiile tuberculoase*: mai întinse, mai superficiale, contur anfractuos – „zdrențuit", suprafața granulară cu depozite dispersate neregulat, puțin dureroase; adenopatie prezentă
- *aftele majore atipice* de la pacienții cu imunodeficiențe (HIV, leucoze acute, imunosupresie terapeutică). Au un aspect mai aton, fără halou congestiv; deseori sunt infectate cu citomegalovirus.
- *ulcerațiile traumatice*: apar în special la nivelul marginilor limbii; cauzele pot fi ușor decelate.

3. Aftele herpetiforme și aftoza acută trebuie diferențiate de:

- *erupția herpetică primară* – este însoțită de alterarea stării generale, febră, adenopatie. Este precedată de vezicule, interesează foarte des roșul de buză, gingiile și palatul dur prezintă ulcerații mici, grupate în mănunchiuri, care confluează în leziuni neregulate. Citologia exfoliativă evidențiază celule

modificate viral prin efect citopatic, în timp ce în aftoza acută citologia prezintă un aspect nespecific.

• *herpangina* – este de origine virală; se manifestă sub formă de erupție de vezicule și ulcerații pe palatul moale și istmul faringian. Poate fi precedată și însoțită de stare generală alterată, febră, dureri abdominale și grețuri. Erupția nu interesează zonele anterioare ale cavității bucale.

• *eritemul polimorf* – generează leziuni ulcerativ-buloase acute, sângerânde, simetrice, pe un fond intens congestiv, dispuse mai frecvent în zonele anterioare ale cavității bucale și pe roșul de buză.

Bilanțul pacienților cu aftoză va cuprinde:

• Examen hematologic cu dozare de hemoglobină, acid folic, Vit B6, serologic (HIV, VDRL etc.)

• Examen gastroenterologic ORL, oftalmologic și reumatologic în cazul suspiciunii unor afecțiuni generale

• Teste de hipersensibilitate in cazul suspicionării unor alergii la alimente sau produse de igienă dentară.

Tratament

Principii generale

Având în vedere etiologia în bună măsură necunoscută, aftele bucale nu beneficiază de un tratament satisfăcător. Se poate efectua un tratament etiologic numai în cazul aftelor apărute în cadrul unor afecțiuni generale (maladia Crohn, intoleranța la gluten, deficiențe vitaminice etc.). La pacienții cu *afte minore apărute ocazional* este necesar doar un tratament simptomatic, datorită gradului redus de disconfort. Ca atitudine generală, trebuie recomandat pacienților să evite alimentele cunoscute ca generatoare de afte (brânzeturi fermentate, ciocolată, alune, nuci etc.). Pacienții vor fi sfătuiți să observe tipurile de alimente producătoare de afte. De asemenea, trebuie suprimate spinele iritative locale și focarele de infecție dentară. Aftoza severă (sau complexă) trebuie diferențiată de multiplele afecțiuni generale însoțite de erupții aftoase. Hetsinger și Mc Carthy 2005 (26) propun următorul protocol de investigații pentru pacienții cu astfel de leziuni:

În cazul *aftozelor severe*, tratamentul vizează următoarele obiective:

a) Ameliorarea simptomatologiei și combaterea infecției

b) Ameliorarea alimentației

c) Vindecarea leziunilor existente

d) Scurtarea perioadei de evoluție

e) Prevenirea unor noi pusee.

Aceste deziderate se realizează pe cale locală și generală, de cele mai multe ori concomitent, în funcție de gravitatea leziunilor. Astfel, Ship și colab. (29) sugerează trei linii de tratament, în funcție de gravitatea afecțiunii:

I. Prima linie terapeutică

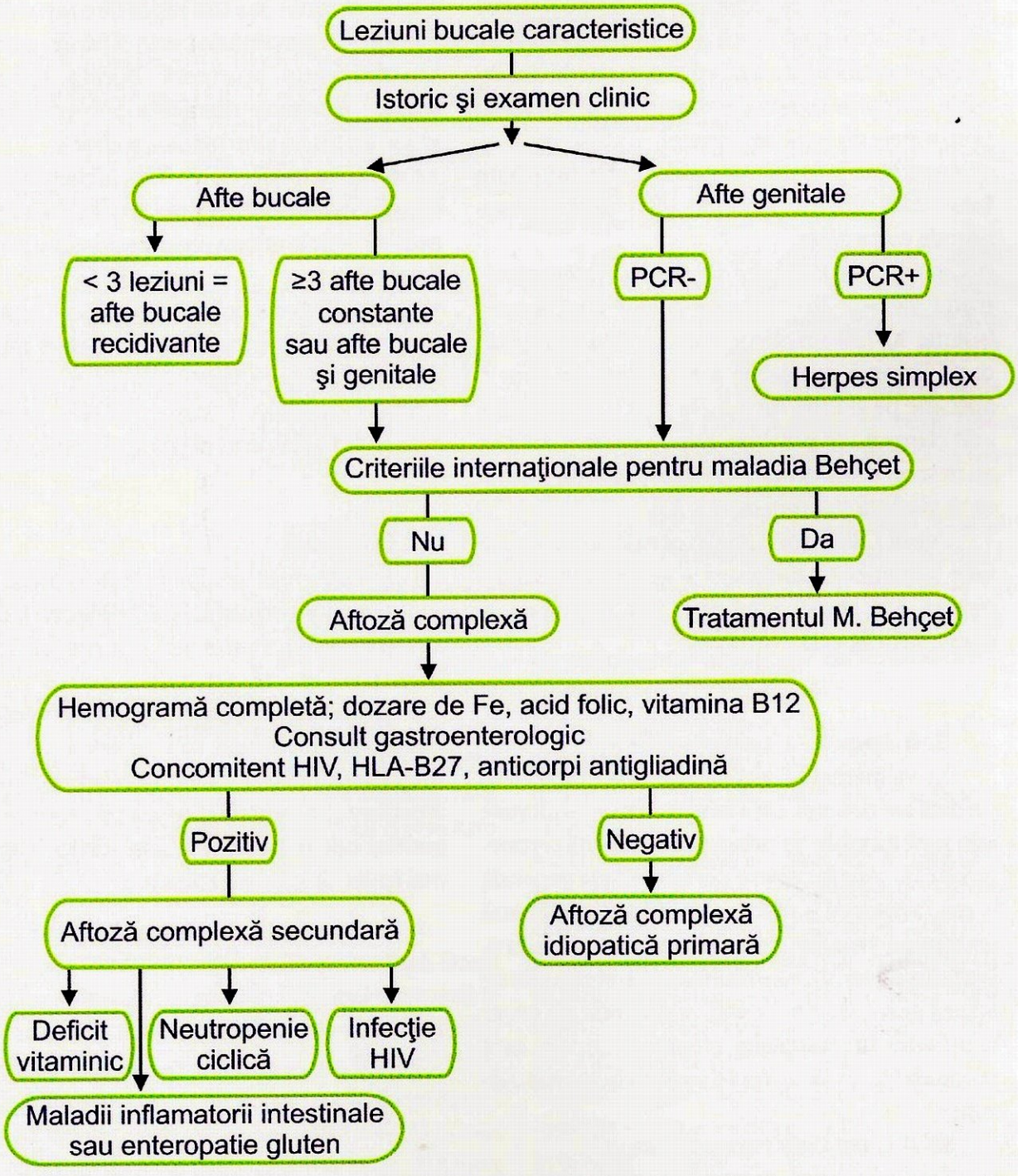
a) Creme, geluri și unguente topice – vor conține corticoizi de potență mare, cum sunt Triamcinolonul, fluocinonidul sau clobetazolul, înglobați în adezivi de mucoasă cum sunt Orabase și isobutil-cianoacrilatul. Preparatele vor fi aplicate pe leziuni de 3-4 ori pe zi, până la ameliorarea simptomatologiei, dar nu mai mult de 2 săptămâni. Utilizarea lor îndelungată favorizează apariția candidozei bucale.

b) Băi de gură și soluții pentru clătit – pot fi folosite singure sau în asociere cu preparatele topice. Sunt indicate în leziunile întinse din formele acute sau în leziunile plasate în zonele greu accesibile, cum sunt baza limbii, palatul sau amigdalele. Au fost recomandate: dexametazona (0,5 mg la 5 ml) în ape de gură, în asociere cu anestezice topice, antibiotice și antifungice.

c) Tetraciclina – se folosește în asociere cu un corticoid și cu un antifungic în ape de gură compuse (ex. Triamcinolon acetonid 50 mg, tetraciclină suspensie 2,5 g, nistatin 500.000-1.000.000 U în 100 ml de apă cloroformată). Pacientul clătește aproximativ 3-4 minunte de 3-4 ori pe zi.

d) Antisepticele – se recomandă clorhexidina, soluție apoasă 0,05-0,2%, sau în preparate standardizate: Listerină, Hextril, Corsodil, Plack-out, conform instrucțiunilor însoțitoare.

e) Evitarea alimentelor, băuturilor sau substanțelor producătoare de afte, cum ar fi lauril-sulfatul de sodiu, un detergent folosit curent în pastele de



Tabel 1. Protocol de abordare a aftozei bucale complexe (modificat după Letsinger et al., 2005) (26)

dinți, cunoscut ca generator de afte (30, 31).

f) Antiinflamatoarele: acidul salicilic poate fi folosit în clătiri bucale de 4 ori pe zi, înaintea meselor. Se folosește o tabletă de aspirină efervescentă de 500 mg la 1/2 pahar cu apă. De asemenea, se pot folosi preparatele pe bază de mușețel.

g) Anestezicele locale: xilocaina 0,5-2% se poate folosi în băi de gură sau se adaugă în formulele magistrale compozite.

h) Cauterizarea leziunilor aftoase – se folosește nitratul de Ag 20-30% sau acidul tricloracetic (soluție 10-15%) în atingeri stricte ale ulcerațiilor, după uscarea prealabilă a mucoasei. Se face o aplicație pe zi timp de 3-5 zile (32). Cauterizările, atât chimice, cât și cu laser sau cu electrocauterul, au ca scop *transformarea aftei în plagă*, care astfel se va vindeca mai repede (25, 33).

Notă: Obligatoriu, tot în această etapă se va face tratamentul afecțiunilor generale asociate. Acesta va duce implicit și la ameliorarea afecțiunilor bucale.

II. A doua linie terapeutică

Se va institui atunci când prima etapă terapeutică s-a dovedit a fi ineficientă sau rezultatele sale sunt instabile, în principal la pacienții seronegativi (34). Are în vedere *corticoterapia generală*, în combinație cu tratamentele locale. Se utilizează predisonul, 1 mg/kgc/zi, urmată de reducerea progresivă a dozei. Va fi instituită numai în cazurile de aftoză gravă, dacă nu există contraindicații generale. Datorită multiplelor efecte secundare, este preferabil să fie făcută în servicii medicale specializate.

III. A treia linie terapeutică

Este rezervată formelor grave, acute, cu episoade repetate și forme clinice extinse, precum și aftelor HIV. Scopul său este scurtarea episoadelor acute și prevenirea recidivelor. Au fost propuse următoarele medicamente, administrate pe cale generală:

- *Levamisolul*, în doze de 150 mg zilnic, cu rezultate variabile (35, 36)
- *Antimalaricele de sinteză (Plaquenil)* – au ca efect scurtarea episoadelor lezionale
- *Izoprinozina* – au fost raportate rezultate pozitive într-un procent de peste 30% din cazuri (27). Medicamentul scurtează durata episoadelor acute, prelungește intervalele dintre două pusee și ameliorează simptomatologia clinică.
- *Colchicina*, utilizat ca inhibitor al chemotactismului polimorfonuclearelor neutrofile, a dat rezultate pozitive atât în aftoza recidivantă, cât și în maladia Behçet.
- *Talidomida*, medicament cu efecte teratogene severe, este rezervat formelor grave de aftoză Behçet și aftelor majore cronice, întâlnite la pacienții HIV pozitivi. Tratamentul se va face numai în cadrul unor protocoale terapeutice speciale (37).

Concluzii

Tratamentul aftelor bucale cronice recidivante rămâne nesatisfăcător. Mijloacele locale pot ameliora simptomatologia, pot preveni suprainfecția și pot scurta evoluția leziunilor.

Tratamentul general nu este de competența medicului stomatolog, fiind rezervat serviciilor de specialitate. El se face în urma unui bilanț minuțios al pacientului, folosindu-se gradat mijloacele terapeutice cele mai potrivite și în același timp și cele mai lipsite de efecte secundare.

Sindromul Behçet

Sindromul Behçet (SB) este o afecțiune complexă, multisistemică. El se caracterizează clinic prin triada: *ulcerații orale, genitale și uveită*. Este mai frecvent întâlnit în Turcia și Japonia, la adulții tineri de sex masculin.

Epidemiologie

Incidența sindromului Behçet este rară, un caz la 100000 de locuitori, în Occident. Frecvența este de 10 ori mai mare în țările din bazinul mediteranean și sud-estul Asiei. Este rară în Europa de Est și SUA (0,1-7,5 pacienți la 100000). Incidența este crescută la anumite grupuri etnice (extremul Orient).

Sunt afectate frecvent ambele sexe, deși se descrie pe serii mari de pacienți o preponderență masculină (1,5-5 B la 1 F). Sexul masculin este și un factor de risc pentru maladie severă (38). Factorul familial a fost implicat la 1-18% din pacienți, mai ales în Turcia, Israel, Coreea.

Boala poate apărea la orice vârstă, dar este tipică în decada a treia de viață. Au fost raportate câteva cazuri la nou-născuți și copii. Apariția bolii la o vârstă mai tânără este asociată cu o gravitate mai mare a ei.

Etiopatogenie

Sunt implicați factori etiologici multipli. Boala are un determinism genetic, fiind mai frecventă la persoane cu HLA-B5 și în special HLA-B51(B5101) (39, 40). Factorul genetic nu poate fi singurul implicat în etiologia bolii (o treime din pacienții cu boală Behçet, chiar din țările cu risc crescut, nu au această genă). Este mai frecventă în anumite arii geografice (estul bazinului mediteranean, estul Asiei, China, Coreea, Japonia). În prezent se știe că boala nu este de natură infecțioasă, contagioasă sau cu transmitere sexuală. În boala Behçet s-au pus în evidență modificări imunologice asemănătoare cu cele din stomatita aftoasă recidivantă și în special disfuncții ale limfocitelor T-supresoare, modificări ale complementului seric și creșterea mobilității leucocitelor PMN (41). Aspecte ca artralgia și vasculita leucocitoclazică sugerează un mecanism mediat de complexe imune circulante (41, 42).

Aspect clinic

Sindromul Behçet are o evoluție cronică, ce afectează mai multe organe, iar uneori poate pune viața în pericol.

Tabloul clinic este complet la aproximativ 15 luni de la debutul simptomatologiei. Multiple semne și simptome nespecifice, care pot avea un caracter recidivant, pot preceda debutul ulcerațiilor orale cu 6 luni până la 5 ani. Acestea pot fi: stare generală alterată, apatie, anorexie, pierdere în greutate, transpirații profuze (variații de temperatură), limfadenopatie (43).

- Leziunile bucale: *stomatită aftoasă recidivantă*, întâlnită în 90-100% din cazuri. Este cea mai frecventă manifestare din SB și de obicei prima apărută. Se prezintă clinic ca afte minore cu caracter recidivant și topografie caracteristică aftelor. Se mai poate observa și eritem al mucoasei orale. Totuși, doar o mică parte din pacienții cu afte recidivante vor dezvolta un SB. Nu se poate stabili care dintre ei vor face SB și când va surveni tranziția (43).
- Genital: *ulcerații dureroase, recidivante*, care tind să se vindece cu cicatrici. Se întâlnesc în 64-88% din cazurile de SB. Ulcerațiile genitale sunt mai frecvente și de dimensiuni mai mari la femeile cu SB și se aseamănă clinic cu cele din cavitatea bucală. La bărbați sunt mai frevent localizate pe scrot și penis și la ambele sexe pot fi localizate perianal.
- *Leziuni oculare*: sunt întâlnite la circa 70% din pacienți (44) și în general apar după ulcerațiile orale. În 10% din cazuri, inflamația intraoculară este simptomul inițial de prezentare și rareori pot să nu fie însoțite de ulcerații orale. Cea mai frecventă manifestare oculară este iridociclita. Alte manifestări pot fi: uveita, uveita+conjunctivita (la debut), vasculita retiniană (uveită posterioară), atrofia optică. Ulcerațiile conjunctivale sunt rare (44, 45). De obicei sunt afectați ambii ochi, deși a fost descrisă și afectare unioculară la 6% din pacienți.
- *Leziunile cutanate*: apar la 60% din pacienți și pot

fi de mai multe tipuri: eritem nodos, pustule și papulo-pustule, noduli acneiformi. După venopuncție, la anumiți pacienți apar pustule (test de patergie); acesta este considerat a fi caracteristic pentru SB.

• *Leziunile din SNC*: sunt de obicei în parenchim și sunt date de inflamația venelor mici și se manifestă clinic ca disfuncție focală sau diseminată a SNC. Sunt de obicei subtentoriale și includ: meningoencefalita, infarctul cerebral, psihoze, paralizii de nervi cranieni, semi- sau tetrapareză. Leziunile neparenchimatoase afectează venele mari și pot duce la tromboză de sinus dural și hipertensiune intracraniană. Evoluția clinică, tratamentul și prognosticul acestor două forme majore sunt diferite (46).

• *Articulațiile, epididimul, inima, tractul intestinal, sistemul vascular,* ca și multe alte sisteme pot fi afectate. Tromboza de vene mari (sau de venă cavă inferioară și sinus venos) pot pune viața pacientului în pericol.

Complicații

Boala are o evoluție cronică, cu exacerbări neprevăzute și remisiuni. Deși frecvența și severitatea atacurilor se reduc în timp, prognosticul este imprevizibil. Afectările oculare pot duce la orbire. Efectele bolii pot fi cumulative, în special pentru leziunile neurologice, vasculare și oculare. Mortalitatea este scăzută, dar poate fi dată de leziunile neurologice, tromboze, ruptură de anevrism arterial sau de complicațiile imunoterapiei. Pacienții de sex masculin cu debut precoce par a avea un prognostic mai sever, cu o agravare a bolii în cca 20% din cazuri. În fața acestor potențiale complicații severe, se impune începerea de urgență a tratamentului bolnavilor cu S.B.

Aspect histopatologic

Principala modificare observată este o reacție vasculară ca răspuns al unui infiltrat leucocitar intens, compus predominant din neutrofile dirijate împotriva pereților vasculari. Tabloul histologic este asemănător cu cel observat în afte și este sugestiv pentru o vasculită leucocitoclastică. Se pare că stimulul declanșator al acestei reacții sunt depunerile de imunoglobuline și complement la nivelul pereților vasculari (47, 48).

Diagnostic

SB este o afecțiune rară, cu manifestări nespecifice, iar diagnosticul este dificil la debut. De obicei el este pus pe afectarea concomitentă a cel

Tabel 2: Sindromul Behçet - aspecte clinice și posibile complicații

Oral	• stomatită aftoasă
Ocular	• uveită; • vasculită retiniană; • atrofie optică; • orbire
Genital	• ulcerații
Cutanat	• pustule; • eritem nodos
Articulații	• artralgii (articulații mari)
Vascular	• anevrisme; • tromboză de venă cavă
Renal	• proteinurie; • Hematurie
SNC	• hipertensiune benignă intracranială; • depresie

puțin două din următoarele zone: oral, genital și ocular.

Ulcerații orale similare se pot întâlni și în alte maladii cu afectare multisistemică și care trebuie excluse când se stabilește diagnosticul. SB este adesea dificil de diferențiat de stomatita aftoasă recidivantă.

Ulcerații genitale și orale pot apărea în deficiența de folați, dar lipsesc alte aspecte clinice caracteristice SB. Leziuni orale, genitale și orale recidivante pot fi întâlnite și în eritemul polimorf, iar uneori în colita ulcerativă și alte afecțiuni.

Criteriile internaționale pentru clasificarea SB:

- Ulcerații orale recidivante (ulcere aftoase dureroase, testare herpetică negativă) la aproape 100% din pacienți
- *Plus* oricare două din următoarele patru criterii:
  1. ulcerații genitale recidivante (asemănătoare ulcerațiilor orale, de obicei dureroase, cu test negativ pentru herpes)
  2. inflamație oculară (uveită, vasculită retiniană)
  3. leziuni cutanate (eritem nodos, pseudo-foliculite, leziuni papulo-pustuloase sau noduli acneiformi)
  4. test de patergie pozitiv, efectuat în faza activă a bolii.

Nu există teste de diagnostic sigure pe care să ne bazăm în identificarea SB, doar anumite modificări imunologice. Pacientul trebuie supus unui consult medical multidisciplinar.

Diagnostic diferențial *pentru sindromul oculo-muco-cutanat:*

- Eritem polimorf: eoziuni și leziuni în țintă(target)
- Pemfigoid (bule și eroziuni)
- Pemfigus (eroziuni și bule flasce)
- Herpes simplex etc.

Tratament

Au fost încercate multiple tratamente, în special în cazurile cu afectare multisistemică. Dintre acestea amintim următoarele: *corticoterapia sistemică* (în perioadele de acutizare), *azatioprina* (49), *colchicina*, *ciclosporină și tacrolimus* (50) etc.

Leziunile orale *se tratează simptomatic, ca o stomatită acută recidivantă. Corticoizii utilizați topic reprezintă terapia de elecție* (43).

Bibliografie

1. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR – "Recurrent aphthous stomatitis", Oral Diseases 2006;12:1-21.

2. Cumming's – "Otolaryngology: Head and Neck Surgery" 4th ed., Mosby, Inc., 2005.

3. Miller MF, Ship II – "A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphtous ulcers in a professional population 1958-1971", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977;43:532-537.

4. de Muniz BR, Crivelli MR, Paroni HC – "Clinical study of oral soft tissue lesions in boys in a children's home", Rev Assoc Odontol Argent 1981;69:405-408.

5. Natah SS, et al. – "Increased density of lymphocites bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulcerations (RAU)", Int J Oral Maxillofac Surg 2000;29:375-380.

6. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ – "Expression of class I and class II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis", J Oral Pathol 1986;15:191-195.

7. Taylor LJ, et al. – „Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration.

8. Buno IJ, et al. – „Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis", Arch Dermatol 1998;134:827-831.

9. Dolby AE – „Recurrent aphthous ulceration. Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells", Immunology 1969;17:709-714.

10. Thomas DW, Bagg J, Walker DM – "The in vitro cytotoxic effect of leucocytes from patients with recurrent aphthous ulceration upon mouse 3T3 fibroblasts", J Oral Pathol 1988;17:421-425.

11. Schroeder HE, Muller-Glauser W, Sallay K – "Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulcerations", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;58:293-305.

12. Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G – „Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers", J Oral Pathol Med 1999;28:197-203.

13. Albanidou-Farmaki E, et al. – „Outcome following treatment for Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis", Oral Diseases 2005;11:22-26.

14. Riggio MP, Lennon A, Wray D – „Detection of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR", J Oral Pathol Med 2000;29:507-13.

15. Brice Sylvia L, et al. – „Examination of the oral mucosa and peripheral blood cells of patients with recurrent aphthous ulceration for human herpesvirus DNA", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;89:193-8.

16. Hay KD, Reade PC – „The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;57:504-507.

17. Thomas HC, et al. – „Food antibodies in oral disease: a study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases", J Clin Pathol 1973;26:371-374.

18. Nolan A, et al. – „Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity", J Oral Pathol Med 1991;20:473-475.

19. Nolan A, et al. – „Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity", J Oral Pathol Med 1991;20:473-5.

20. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F – "Aphthous ulcerations", Dermatol Ther 2002;15:185-205.

21. Piskin S, et al. – „Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis", JEADV 2002;16:66-67.

22. Çimen MIB, et al. – „Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis", Clin Exp Dermatol 2003;28:647-650.

23. Karincaoglu Y, et al. – „The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis", J Oral Pathol Med 2005;34:7-12.

24. Zunt Susan L – „Recurrent aphthous stomatitis", Dermatol Clin 2003;21:33-39.

25. Scully C, Felix DH – „Aphthous and other common ulcers", Brit Dent J 2005;199:259-264.

26. Letsinger Julie Anne, McCarty Martha Ann, Jorizzo JL – „Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide", J Am Acad Dermatol 2005;52:500-8.

27. Boisnic S, tovaru ș – „Bilan et traitement des aphtoses buccales", Ann Dermatol Venereol 1991;118:53-59.

28. Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B – „T-lymphocytes subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration", J Oral Pathol Med 1992;21:176-180.

29. Ship JA, Chavez Elisa M, Doerr Patricia A, et al. – „Recurrent aphthous stomatitis", Quintessence Int 2000;31:95-112.

30. Butler MJ, et al. – „A follow-up study of 48 patients with Reiter's syndrome", Am J Med 1979;67:808-810.

31. Fakhry-Smith S, et al. – "Clearance of sodium lauryl sulfate from the oral cavity", J Clin Periodontol 1997;24:313-317.

32. Alidaee MR, et al. – „Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial", Brit J of Dermatol 2005;153:521-525.

33. MacPhail L – "Topical and systemic therapy for re-

current aphthous stomatitis", Semin Cutan Med Surg 1997;16:301-307.

34. Vincent SD, Lilly GE – "Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:79-86.

35. Zissis NP, et al. – "Therapeutic evaluation of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. Double-blind comparison of two dosage schedules of levamisole and placebo", J Oral Med 1983;38:161-163.

36. Lehner T, Wilton JM, Ivanyi L – "Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration", Lancer 1976;2(7992):926-929.

37. Faver IR, Guerra Samantha G, Daniel Su WP, el-Azhary R – „Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects", Int J Derm 2005;44:61-67.

38. Dilsen N – „Risk factors in Behcets disease", in Bang E, Lee L, Lee S, eds., Behcet's disease, Design Mecca Publishing: Seoul, pp. 511-514.

39. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR – „Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives", Tissue Antigens 1999a;54:213-220.

40. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y et al. – „HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behcet's disease", Tissue Antigens 2001;57:457-462.

41. Freysdottir J, Lau S, Fortune F – „Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS)", Clin Exp Immunol 1999;118:451-457.

42. Hasan A, Fortune F, Wilson A et al. – „Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease", Lancet 1996;347:789-794.

43. Escudier M, Bagan J, Scully C – „Behçet's disease (Adamantiades syndrome)", Oral Diseases 2006;12:78-84.

44. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR – „Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium", Br J Ophtalmol 2003c;87:1175-1183.

45. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M – „The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behcet's syndrome", Br J Ophthalmol 2002;86:140-143.

46. Siva A – „Vasculitis of the nervous system", J Neurol 2001;248:451-468.

47. Jorizzo JL et al. – „Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers", J Am Acad Dermatol 1995;32:968.

48. Lakanpal S et al. – „Pathologic features of Behcet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data", Hum Pathol 1985;16:790.

49. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG et al. – „A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome", N Engl J Med 1990;322:281-285.

50. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS – „Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine", Ophthalmology 1999;106:723-728.

Granulomatozele oro–faciale

Sunt un grup de maladii înrudite, caracterizate prin prezența unor leziuni inflamatorii granulomatoase în mucoasa cavității bucale și a părților moi maxilo-faciale. Aceste afecțiuni generează leziuni asemănătoare celor întâlnite în maladiile granulomatoase generale, cum sunt sarcoidoza, maladia Crohn sau infecțiile cu micobacterii (1, 2).

Termenul a fost introdus de Wiesenfeld și colab. în 1985 (3) pentru a defini aceste manifestări din sfera oro-maxilo-facială care nu însoțesc granulomatozele sistemice sau maladia Crohn.

Etiologia lor este necunoscută, iar incidența în rândul populației este apreciată la cca 0,08%.

Fiziopatologia leziunilor granulomatoase

O leziune granulomatoasă apare atunci când un anumit agent patogen (micobacterii, fungi, corpi străini) nu declanșează pentru a fi eliminat o reacție inflamatorie acută mediată de polimorfonuclearele neutrofile, ci o reacție cronică asemanatoare celor de hipersensibilitate întârziată. Prin aglomerarea în țesuturi a numeroase limfocite și macrofage apare o leziune specifică granulomatoasă care urmărește limitarea acțiunii patogene a agentului cauzal. Spre deosebire de granuloamele tuberculoase (granuloame caseifiante), acestea nu prezintă focare de necroză centrale, fiind numite granuloame non-caseifiante. Populația celulară ce alcătuiește aceste leziuni este polimorfă, compusă din limfocite, macrofage, celule epitelioide (macrofage modificate) și celule gigante multinucleate. Acestea din urmă constituie elemente specifice cu valoare diagnostică și sunt de două feluri:

- Celule Langhans cu nuclei dispuși marginal „în potcoavă"
- Celule gigante cu nuclei dispersați.

Dinamica lezională ar fi următoarea: diferitele antigene cauzale (exogene sau endogene) sunt fagocitate de celulele prezentatoare de antigen și prezentate celulelor TH1-CD4+, care devin activate și secreta IL2. Aceasta, prin efectul de recrutare, activează noi contingente de celule T, care la rândul lor devin activate și secretă IFN-α, GM-CSF, MIP1-α. Aceste citokine au efect chemotactic intens asupra monocitelor circulante, care prin acumulare locală amplifică formarea leziunilor granulomatoase (4).

Date recente au pus în evidență existența unei

populații limfocitare T monoclonale în anumite leziuni granulomatoase. Aceasta poate produce o stimulare antigenică cronică, ce ar stimula reacția de expansiune clonală a acestei populații (5).

De asemenea, s-a presupus ca citokinele secretate din această clonă limfocitară activată ar fi la originea apariției leziunilor granulomatoase printr-un mecanism asemănător celui observat în limfoame (6, 7).

Maladia Crohn

Este o afecțiune generală inflamatorie de etiologie necunoscută, caracterizată prin prezența de leziuni granulomatoase la nivelul porțiunii terminale a intestinului subțire și colonului ascendent. Maladia poate interesa însă orice zonă a tractului digestiv, de la cavitatea bucală la anus (8). De asemenea, poate interesa și alte țesuturi, ca pielea, articulațiile, ochiul etc. (9). Manifestările bucale de tip granulomatos pot preceda debutul afecțiunii intestinale în peste 30% din cazuri (10), fapt important de cunoscut de către medicii stomatologi.

Afecțiunea apare mai frecvent la populația țărilor dezvoltate din Europa sau din Statele Unite și interesează în special adulții tineri.

Etiopatogenia afecțiunii este în mare parte necunoscută. Printre factorii favorizanți se pot enumera: fumatul, alimentele conservate, stresul și condițiile de igienă. De asemenea, s-au pus în evidență modificări genetice care favorizează apariția maladiei (11). Aceste mutații pot modifica răspunsul imun normal al mucoasei la flora microbiană intestinală, ducând la hipersecreție de citokine proinflamatorii: TNF α, IL-1, IL-6 și IL-12 de către limfocitele TH. Astfel, se declanșează și se menține o reacție inflamatorie anormală la nivelul peretelui intestinal (11, 12).

Aspect clinic

Semnele clinice ***la nivel intestinal*** cuprind dureri, crampe, diaree cronică, malabsorbție, slăbire ponderală, subfebrilitate și anemie.

Leziunile bucale sunt polimorfe și nespecifice. S-au descris: ulcerații cronice atipice uneori asemănătoare aftelor, noduli la nivelul părților moi, hiperplazii gingivale limitate, tumefacții difuze ale părților moi, endo- și exobucale. La nivelul mucoasei jugale sau labiale pot apărea leziuni nodulare multiple, așa-numite „în pietre de pavaj" („cobblestone-like"), asemănătoare cu condiloamele virale sau maladia Haeck (13) (Fig. 1). Manifestările bucale pot preceda apariția maladiei Crohn în circa 30% din cazuri (10), fie în formele clinice enumerate mai sus, fie sub forma unor maladii granulomatoase oro-faciale.

Histopatologie

Leziunile sunt caracterizate prin edem și vasodilatație în corion, precum și de prezența de infiltrate limfocitare difuze sau dispuse în granuloame epitelioide non caseifiante cu celule gigante, situate în special la vârful crestelor interpapilare (2). Examenul biopsic, uneori negativ, nu ex-

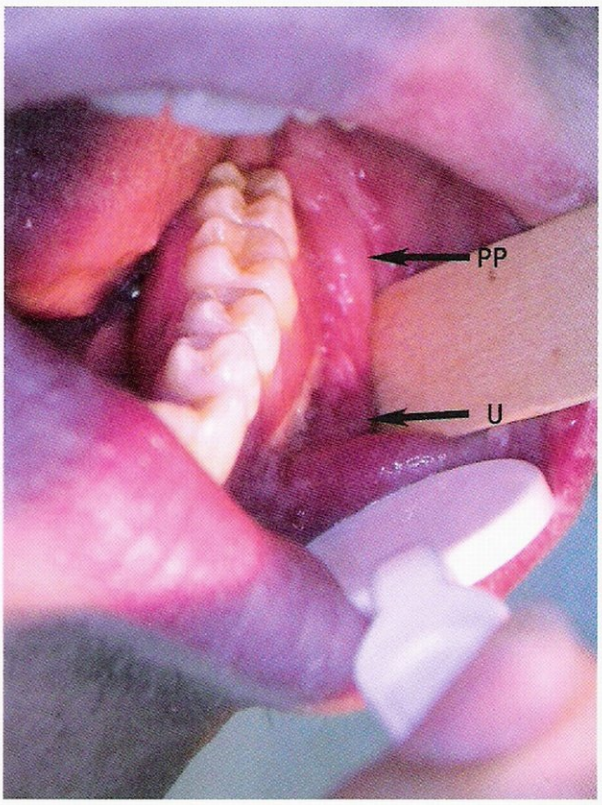


Figura 1. Leziuni bucale în maladia Crohn: leziuni nodulare în "pietre de pavaj" (PP) și ulcerație cu aspect nespecific în fundul de sac vestibular (U). Prin amabilitatea Dr.Ben-Slama, Paris.

clude prezența afecțiunii, el urmărind în același timp excluderea altor entități patologice ca tuberculoza sau infecțiile micotice profunde.

Tratament

Este de competența medicilor gastro-enterologi și va fi instituit după un bilanț diagnostic riguros, mai ales în cazul când afecțiunea debutează prin leziuni bucale. El constă în corticoterapie imuno-supresoare, derivați sulfonici și, mai nou, inhibitori de citokine proinflamatorii (11).

Sarcoidoza

Sarcoidoza este o afecțiune multisistemică, de cauză necunoscută, caracterizată prin prezența de granuloame noncazeificate și afectează cu predilecție adulții tineri. Prevalența variază între 1 și 40 de cazuri la 100000 de locuitori (14).

Sarcoidoza poate apărea indiferent de rasă și sex, la toate grupele de vârstă. Este mai frecventă însă la afro-americani, irlandezi și scandinavi și la persoane sub 40 de ani (15). Numărul de organe afectate și severitatea bolii depind de rasă și de grupul etnic căreia îi aparține persoana respectivă (16, 17).

Deși ***etiologia*** exactă nu este încă stabilită, se știe că sunt implicați mai mulți factori: genetici, de mediu, infecțioși și imunologici (14, 18).

Manifestările ***clinice***, foarte variate, sunt legate de numărul de organe afectate și de extinderea inflamației granulomatoase în aceste organe. Toate organele pot fi afectate, dar cel mai frecvent este plămânul. Radiografia pulmonară de rutină, ca test screening, descoperă multe cazuri asimptomatice de sarcoidoză. Doar unele dintre ele evoluează către o formă clinică simptomatică.

Majoritatea pacienților se prezintă cu simptome generale, cum ar fi: febră, oboseală, anorexie, pierdere în greutate.

Organe afectate: aparatul respirator, sistemul limfatic, inima, pielea, ochii, sistemul nervos, sistemul renal și endocrin, ficatul.

Sarcoidoza cutanată: circa 25% din pacienții cu sarcoidoză sistemică au afectare cutanată. Leziunile cutanate se pot întâlni în toate fazele bolii, dar cel mai frecvent sunt întâlnite la debutul maladiei și pot apărea în absența manifestărilor sistemice.

Leziunile cutanate au multiple manifestări, atât morfologice, cât și clinice, de multe ori putem vedea la același pacient mai multe tipuri de leziuni. Ele sunt clasificate în ***specifice*** și ***nespecifice***. Leziunile specifice se caracterizează prin inflamație granulomatoasă la examenul histopatologic, în timp ce leziunile nespecifice sunt procese reactive, care pot fi observate în multe alte afectiuni, printre care și sarcoidoza sistemică.

Leziunile bucale și maxilo-faciale sunt rare și nespecifice. S-au descris tumefacții ale glandelor salivare însoțite de xerostomie, placarde eritematoase reliefate la nivel cutanat, leziuni nodulare submucoase sau zone eritematos-granulare la nivelul mucoasei (19). Rareori au fost descrise ulcerații cronice cu aspect asemănător carcinoamelor, dar situate în afara zonelor de maxim risc (20).

Diagnosticul de sarcoidoză se stabilește greu, datorită aspectelor clinice variate și lipsei unui test diagnostic specific. În prezența unui aspect clinic și radiologic sugestiv, precum și o imagine histologică de granulom noncazeifiant sugerează diagnosticul de sarcoidoză. Acesta se stabilește numai după eliminarea altor afecțiuni care pot genera granuloame noncazeifiante (14). Așadar, diagnosticul de sarcoidoză este unul de excludere. Evoluția bolii poate fi autolimitată, dar de cele mai multe ori are o evoluție cronică, cu remisiuni și recăderi.

Tratamentul este dificil din cauza multiplelor organe afectate și a unei evoluții clinice imprevizibile (14). În cazurile de afectare multisistemică severă, corticoterapia sistemică rămâne medicația de primă alegere.

Sindromul Melkersson-Rosenthal (SMR)

Este o afecțiune rară, caracterizată prin trei semne caracteristice:

- edeme faciale recidivante
- paralizie de nerv facial
- limbă fisurată.

Aceste simptome pot apărea concomitent sau la intervale de timp diferite (luni, ani) (21); cele trei semne caracteristice se întâlnesc numai în 25-40% din cazuri (22). Atunci când nu toate semnele sunt prezente simultan, avem de-a face cu așa-numitul ***SMR incomplet***. În cazul în care tumefacția și leziunile histopatologice apar numai la nivelul buzelor, afecțiunea poartă numele de cheilită Miescher sau cheilită granulomatoasă. Afecțiunea este întâlnită în mod egal la ambele sexe, femeile fiind puțin mai afectate decât bărbații (23), și nu există predilecție de vârstă (21).

Etiologie

Este în mare măsură necunoscută; există totuși mai multe ipoteze, astfel:

- Infecțioasă (24) – focarele dentare au fost implicate în geneza afecțiunii (25), la fel ca și o posibilă etiologie virală (1).
- Cauze imunitare, declanșate de alergii la anumite alimente sau metale, cum ar fi cobaltul sau nichelul (26, 27, 28).
- Posibile cauze genetice (29).

De asemenea, SMR poate fi una dintre manifestările orale care constituie un semn de debut al maladiei Crohn.

Aspect clinic

Este legat de triada caracteristică afecțiunii: tumefacții oro-faciale, paralizia nervului facial, limba fisurată .

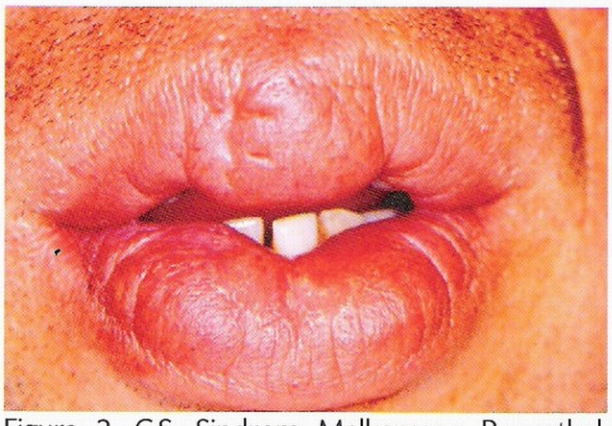


Figura 2. C.S. Sindrom Melkensson Rosenthal. Macrocheilie bilaterală.

Figura 3a. C.S. Sindrom Melkensson Rosenthal. Limbă fisurată.

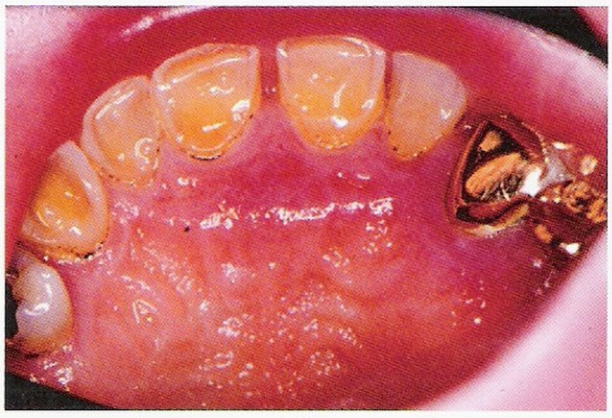


Figura 3b. C.S. Sindrom Melkensson Rosenthal. Leziuni eritematoase ale procesul alveolar.

Tumefacțiile oro-faciale – interesează, în ordinea frecvenței, buzele, în circa 75% din cazuri, mucoasa jugală, gingiile sau palatul, mentonul (30, 21). Sunt, de regulă, asimetrice, unilaterale, și pot interesa atât mucoasa, cât și tegumentul. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul buzelor (84% din cazuri) (23), constituind de multe ori și primul semn al maladiei. (Fig. 2). Ea debutează prin câteva episoade pasagere, asemănătoare angioedemului, care cu timpul rămân definitive, păstrând aceeași localizare. Uneori se pot însoți de parestezii, senzații de usturime sau prurit. Consistența la început moale, elastică, devine treptat fermă, ușor indurată, iar tegumentele acoperitoare devin eritematoase, congestive. Această modificare clinică reflectă apariția leziunilor granulomatoase în profunzime (2).

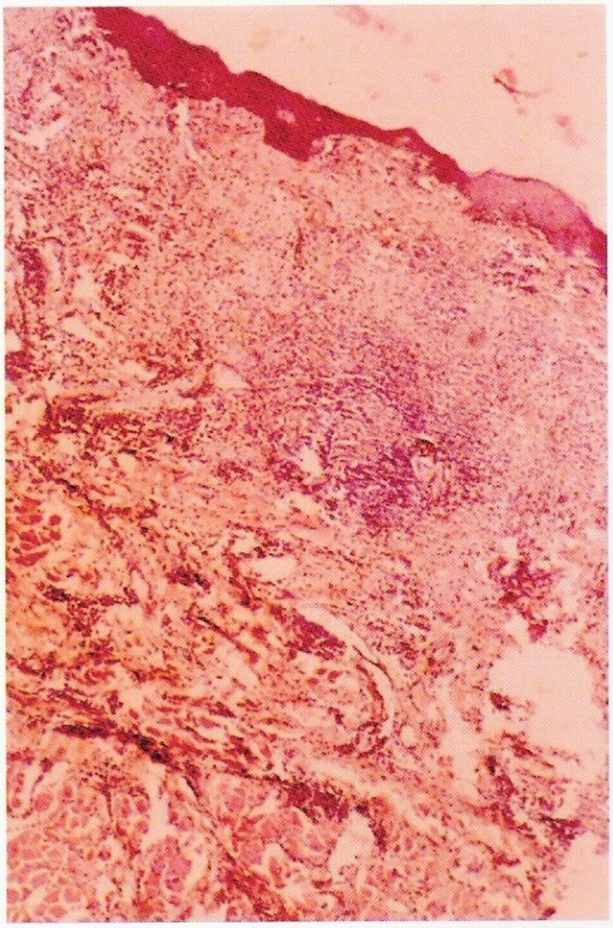


Figura 4. C.S. Sindrom Melkensson Rosenthal. Aspect histologic. Se pot observa edem al corionului, vasodilatație și infiltrat polimorf difuz organizat în leziuni granulomatoase incipiente. Col HE 10X.

Paralizia de nerv facial – poate fi uneori primul semn al bolii. Debutează ca episoade tranzitorii de pareză și pot fi prezente în 50% din cazuri. Apar unilateral, de regulă de aceeași parte cu tumefacția, și se pot remite spontan sau în urma tratamentelor. Uneori, pot apărea ulterio tumefacțiilor faciale. Recidive au fost semnalate în circa 10% din cazuri (21).

Limba fisurată – apare în 20-50% din cazuri și nu este considerat un semn foarte specific, întrucât 5-17% din populație prezintă această anomalie (21). (Fig. 3a și b)

În afara acestor trei semne considerate definitorii, în SMR s-au mai observat: tulburări de gust, algii bucale nespecifice, parestezii, senzații de gură uscată, migrene.

Histopatologie

Examenul histopatologic trebuie făcut printr-o biopsie destul de profundă, car să prindă toată grosimea corionului, uneori foarte îngroșat. Tabloul histopatologic este în general nespecific și este legat în general de fazele bolii. Astfel:

- în fazele inițiale se observă edem important al corionului, vasodilatație, ectazii limfatice și infiltrate conținând limfocite, plasmocite și macrofage, dispuse difuz sau perivascular (2, 31) (Fig. 4).
- în leziunile mai avansate se pot observa granuloame noncaseifiante, cu celule gigante (celule Langhans), diseminate în corion, într-un infiltrat difuz (Fig. 5). Uneori, aceste granuloame pot să prezinte o dispoziție în jurul vaselor limfatice, care pot suferi o limfangită obliterantă. Granuloamele nu sunt întotdeauna prezente, absența lor neexcluzând prezența maladiei (21, 2).

Diagnostic pozitiv și diferențial

Poate fi uneori dificil, datorită faptului că semnele caracteristice nu sunt prezente totdeauna concomitent. Deosebit de important este un istoric atent, care să surprindă diferitele etape evolutive ale bolii. Neexistând teste specifice de laborator, diagnosticul pozitiv se face pe baza unei

corelații stricte clinico-histopatologice. Uneori este necesară repetarea biopsiei, în funcție de evoluția clinică a bolii. Ca ***diagnostic diferențial***, vor fi eliminate maladia Crohn cu debut bucal, sarcoidoza, angioedemul ereditar, reacțiile alergice, erizipelul sau celulitele infecțioase, micozele profunde sau tuberculoza.

Evoluție și tratament

Afecțiunea este cronică, cu pusee de exacerbări și remisiuni. Există șanse reduse de vindecare completă (21).

Tratamentul vizează prevenirea recidivelor și limitarea întinderii leziunilor. Înainte de începerea tratamentului, vor trebui eliminate focarele infecțioase dentare și vor trebui suprimați toți potențialii factori alergici (alimentari, aromatizanți, conservanți, anumite metale: crom, cobalt).

Ca modalități terapeutice, au fost propuse, cu rezultate variabile, următoarele:

- corticoterapia sistemică, topică sau lezională
- clofazimina
- hidroxiclorochinul
- talidomida (32).

Chirurgia plastică a buzelor rămâne o modalitate terapeutică valabilă în cazul deformărilor labiale majore, nerezolvabile prin mijloace medicamentoase (13, 2).

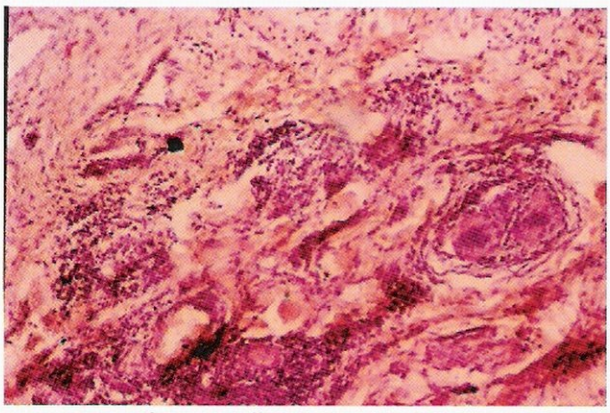


Figura 5. Sindrom Melkensson Rosenthal aspect histologic. Leziune granulomatoasă. Se pot observa celule multinucleate (celule Langhans) într-un infiltrat dens limfoplasmocitar. Col HE X40.

Cheilita Miescher

Este o afecțiune relativ rară, caracterizată prin tumefacția uni- sau bilaterală a buzelor, datorită unui proces granulomatos. Este considerată ca o formă incompletă a sindromului Melkersson-Rosenthal, deși ea poate evolua și ca o boală independent (23, 1). Interesează ambele sexe, iar debutul este898778 mai frecvent în a doua sau a treia decadă a vieții (23).

Aspect clinic

Cheilita Miescher debutează prin episoade trecătoare de tumefacție labială, care pot dura de la câteva ore la câteva zile. Edemul este moale și în general asimptomatic, asemănător angioedemului, de care trebuie departajat. Tumefacția poate interesa buza în totalitate (Fig. 6a și b), câte o jumătate sau doar anumite zone ale acesteia. Uneori, ambele buze pot fi interesate. Treptat, tumefacția rămâne permanentă. Odată instalată tumefacția, consistența buzei crește, devenind fermă, elastică, iar tegumentele acoperitoare devin eritematoase; roșul de buze poate căpăta un aspect fisurat (Fig. 7). Tumefacția labială poate fi uneori extrem de mare chiar mutilantă (Fig. 8).

Endobucal, pot fi observate leziuni nodulare ale mucoasei, uneori cu dispoziție în „piatră de pavaj", situate la nivelul mucoasei labiale, jugale sau ale fundului de sac vestibular (25). Rareori leziunile pot regresa spontan.

Cheilita Miescher se poate asocia uneori cu episoade de pareză de nerv facial sau cu limbă fisurată (4).

Histopatologie

Aspectul histopatologic este asemănător cu cel din sindromul Melkersson-Rosenthal. Se pot observa edem al corionului cu vasodilatație limfatică și infiltrat limfocitar difuz în focare sau perivascular. Treptat, în cazul leziunilor mai avansate se poate observa fibroză a corionului (4, 13). Granuloamele non cazeifiante se pot observa în special pervascular. (Fig. 9). Sunt mai puțin vizibile decât cele observate în sarcoidoză. Tabloul histologic

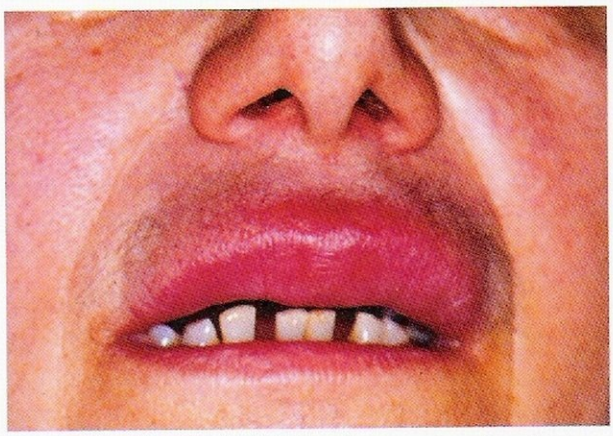


Figura 6a. PE. Cheilită Miescher: se poate observa tumefacție a buzei superioare și eritem al tegumentelor acoperitoare.

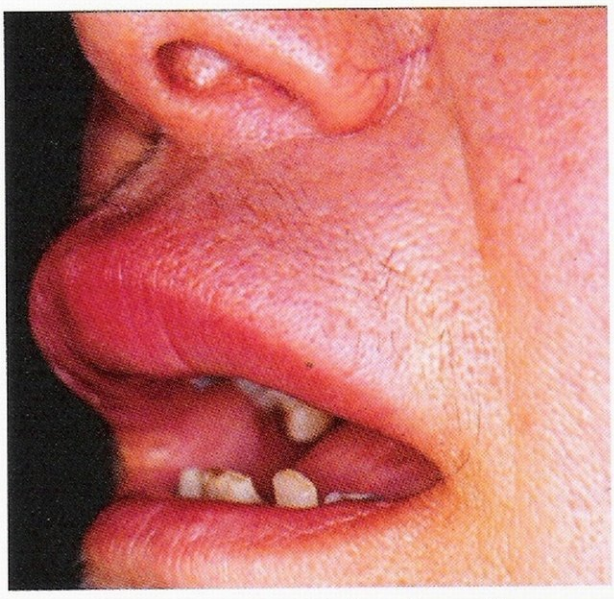


Figura 6b. Același pacient. Vedere din profil.

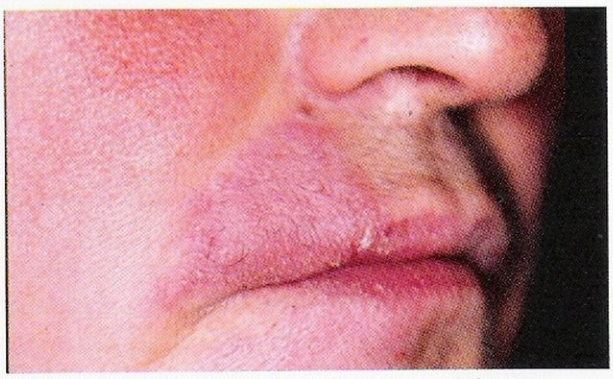


Figura 7. Cheilită Miescher. Formă parțială. Se poate observa tumefacția jumătății drepte a buzei superioare și roșul de buză cu aspect fisurat.

Figura 8. Cheilită Miescher. Macrocheilie importantă cu aspect mutilant.

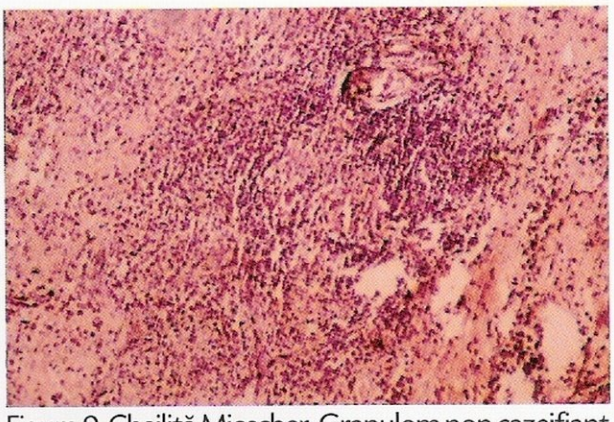


Figura 9. Cheilită Miescher. Granulom non cazeifiant cu populație celulară polimorfă și dispoziție perivasculară. Col HE X20.

este variabil în funcție de fazele bolii, iar leziunile granulomatoase nu pot fi observate totdeauna.

Diagnostic pozitiv și diferențial

Se va face pe baza unui istoric și a unui examen clinic foarte atent, corelate cu examenul anatomo-patologic. Vor fi eliminate, prin teste specifice, sarcoidoza, maladia Crohn, angioedemul, deficitul de C1-inhibitor-esterază. De asemenea, se vor elimina limfangioamele, limfoamele de mucoasă, leziunile tuberculoase și micozele profunde.

Dispensarizarea și urmărirea pacienților va urmări dacă macrocheilia în cauză va evolua către un sindrom Melkersson-Rosenthal.

Tratament

În general este nesatisfăcător. El este similar cu cel al sindromului Melkersson-Rosenthal, urmărind aceleași etape: eliminarea focarelor de infecție odontale sau parodontale, teste de hipersensibilitate și eliminarea diferitelor alergene posibil implicate.

Corticoterapia sistemică topică și/sau intralezională rămâne tratamentul de elecție, din păcate, însă, cu rezultate variabile sau instabile (33). Alte medicamente folosite sunt: clofazimina, hidroxiclorochinul, sulfasalazina și dapsona. În cazurile rebele, cu deformări importante, este indicată corectarea plastică chirurgicală.

Bibliografie

1. Sciubba JJ, Said-Al-Naief N – „Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases", J Oral Pathol Med 2003;32:576-85.

2. Ficarra G. – „Manuale di Patologia e Medicina Orale", terza editione, Mc Graw-Hill, Milano, 2006.

3. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, et al. – „Orofacial granulomatosis. A clinical and pathological analysis", Q J Med 1985;54:101.

4. van der Waal RIF, et al. – "Cheilitis granulomatosa", J Eur Acad Derm Vener 2001;15:519.

5. Lim SH, et al. – „Molecular analysis of T cell receptor variability in a patient with orofacial granulomatosis", Gut 1997;40:683-6.

6. Piccini MP, et al. – „Production of granulopoïesis-stimulating-and-inhibiting activities by T-cell associated with malignant cells in lymphomas", Br J Haematol 1990;74:432-8.

7. Claret E, et al. – „Accumulation of T-cells clones producing high levels of both granulocyte-macrophage colony-stimulating factors (CSF-1) in lymph nodes involved by Hodgkin's disease", Leukemia 1992;6:820-7.

8. Neville BW, Damm D D, Allen CM, Bouquot JE – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002, p. 733.

9. van de Scheur MR, van der Waal RIF, Völker-Dieben HJ, et al. – „Orofacial granulomatosis in a patient with Crohn's disease", J Am Acad Dermatol 2003;49:952-954.

10. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, et al. – „Oral Crohn's disease. Clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases", Arch Dermatol 1999;135:439-442.

11. Colombel JF – „Maladie de Crohn: l'interaction bactéries-muqueuse en jeu", Le concours medical 2002;124:627-630.

12. Leao JC, et al. – „Review article: orofacial granulomatosis", Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1019-1027.

13. Neville BW, Damm D D, Allen CM, Bouquot JE – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002.

14. Newman LS, Rose Cecile S, Maier Lisa A – „Sarcoidosis", NEJ Med 1997;336:1224-1234.

15. Bardinas F, et al. – „Seasonal clustering of sarcoidosis", Lancet 1989;2:455-456.

16. Mayock RL, et al. – „Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature", Am J Med 1963;35:67-89.

17. Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. – „Course and prognosis of sarcoidosis around the world", Am J Med 1974;57:847-852.

18. Blinder D, Yahatom R, Taicher S – „Oral manifestations of sarcoidosis", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:458-461.

19. Neville BW, Damm D D, Allen CM, Bouquot JE – „Oral & Maxillofacial Pathology", second ed., Saunders, Philadelphia, 2002, p. 293.

20. Piattelli A, Favia GF, Alberti LD – „Oral ulceration as a presenting sign of unknown sarcoidosis mimicking a tumour: report of 2 cases", Oral Oncol 1998;34:427-430.

21. Rogers RS – „Melkersson-Rosenthal Syndrome and Orofacial Granulomatosis", Derm Clin 1996;14:371-379.

22. Pindborg JJ - „Queilitis granulomatosa. Sindrome de Melkersson-Rosenthal", în Rook A, Tratado de dermatologia (4a edición), Barcelona, Doyma, 1989, pp. 2297-9.

23. Zimmer WM, et al. – „Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal Syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from literature", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:610-9.

24. Muelleguer RR, et al. – „Granulomatous cheilitis and Borrelia burgdorferi: polymerase chain reaction and serologic studies in a retrospective case series of 12 patients", Arch Dermatol 2000;136:1502-6.

25. Worsaae N, et al. – „Melkersson-Rosenthal Syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions", Oral Pathol 1982;54:404-413.

26. Patton DW, et al. – „Oro-facial granulomatosis: a possible allergic basis", Br J Oral Maxillofac Surg 1985;23:435-442.

27. Morales C, et al. – „Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge", Clin Exp Allergy 1995;25:260-264.

28. Armstrong DKB, Biagioni P, Lamey PJ, Burrows D – „Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis", Amer J Cont Derm 1997;8:35-38.

29. Smeets E, Fryns JP, van den Berghe H – „ Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t(9;21)(p11;p11) translocation", Clin Genet 1994;45:323-4.

30. Hornstein OP – „ Melkersson-Rosenthal syndrome: a neuro- muco- cutaneous disease of complex origin", Curr Probl Dermatol 1973;5:117-156.

31. Saurat JH, Grosshans E, Maugier P – „Dermatologie", 3eme édition, ed. Masson, Paris, 1999.

32. Hegarty Anne, Hodgson T, Porter S – „Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;95:576-85.

33. Willams PM, Greenberg MS – „Management of cheilitis granulomatosa", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;72:436-439.

A

Afte bucale 225
- aspect histopatologic 225
- diagnostic diferențial 227
- etiologie 217
- factori favorizanți 219
- forme clinice 221
- tratament 228

Aglomerările limfatice submucoase 43
Alergene din produsele de igienă 206
Amigdala faringiană 43
Amigdalele linguale 42
Amigdalele palatine 41
Angioedemul 192
Angiomatoza limbii 84
Antiseptice sau medicamente 207

B

Bule intradermice (intraepiteliale) 173
Bule subdermice (subepiteliale) 176

C

Cauzele favorizante ale malignității 124
Cauzele favorizante de ordin general 124
Cauzele favorizante de ordin local 126
Celule Langerhans 50
Celulele endoteliale 58
Cheilita actinică
Cheilita glandulară 79
Cheilita Meischer 242
- histopatologie 243
- tratament 244

Citokine, clasificare funcțională 46
Citokinele epiteliale 48
Citologia exfoliativă 135
Citologia prin periaj 136
Citoscheletul 11
Coloratia vitală 137
Contacte intercelulare 20
Contactele focale (focal adhesions) 24
Corionul 17
- leziuni histologice 76

D

Debutul carcinomului de mucoasă 130
Desmozomi 20
Displazii, clasificare 92
Displaziile epiteliale și carcinomul "in situ" 90

E

Epiteliu 10
Eritemul fix postmedicamentos 196
Eritemul polimorf 196
Eritroplazia Queirat
Erupții lichenoide 155
Etapele dezvoltării tumorale 123
Examenul biopsic 138

F

Factorii de necroză tumorală (TNF-α, β) 48
Factorii de stimulare a coloniilor 49
Factorii supresori 49
Forme de debut atipice 133
Forme de debut tipice 130

G

Gene supresoare 121
Gingia 1
Glosita mediană romboidală 82
Glosita migratorie (limba geografică) 80
Granulațiile Fordyce 78
Granulomatozele oro-faciale 237
Granulomatozele oro-faciale, fiziopatologie 237

H

Hemidesmozomi 21
Homeostazia epitelială 25

I

Inducerea secreției de IgA 37

J

Joncțiunea epitelio-conjunctivă 15
Joncțiuni de ancorare 20
Joncțiuni de comunicare 25
Joncțiuni de închidere 20

K

Keratinocitele 56
Keratozele mucoasei bucale 97

L

Leucoedemul 78
Leucoplazia orală 96
Leucoplazia verucoasă proliferativă 94
Leucoplazie, aspect histologic 93, 101
Leucoplazie, bilanț diagnostic și principii terapeutice 106
Leucoplazie, clasificare 98
Leucoplazie, diagnostic 106
Leucoplazie, tratament 109
Leziune precanceroasă 89
Leziune premalignă 93
Leziuni cu potențial de malignizare 95
Leziunile elementare ale mucoasei
Leziunile histopatologice ale mucoasei 73
Lichen plan, aspect clinic 156
Lichen plan, diagnostic diferențial 164
Lichen plan, etiologie și patogenie 153
Lichen plan, histopatologie 163
Lichen plan, risc degenerativ 165
Lichen plan, tratament 165
Lichenul plan medicamentos 203
Limba 4
Limba fisurată 79
Limba piloasă 82
Limba saburală 81
Limfocitele B și imunitatea umorală 52
Limfocitele T și imunitatea celulară 54
Linia albă jugală 78
Lupusul eritematos 166
Lupusul eritematos, aspect clinic 167

M

Macrofagele 52
Maladia Behçet 231
Maladia Crohn 238
Malignitatea multiplă 129
Manifestări alergice, clasificare 191
Markeri tumorali 138
Mase limfoide linguale 84
Mastocitele 155
Mastocitele 61
Materialele și aliajele dentare 206
Mecanismul de formare a leziunilor buloase 173
Melanocitele 61
MHC-cl. a II-a 54
MHC-cl. I 54
Moleculele de adeziune 43
Mucoasa bucală, macroscopic 10
Mucoasa jugală 3
Mucoasa regiunii tonsilare 4

O

Oncogenele 120

P

P53 141
Palatul dur 7
Palatul moale 7
Pemfigoidul cicatricial 183
Pemfigoidul cicatricial, aspect clinic 183
Pemfigoidul cicatricial, aspect histologic 185
Pemfigoidul cicatricial, diagnostic 187
Pemfigoidul cicatricial, tratament 187
Pemfigusul 177
Pemfigusul paraneoplazic 177
Pemfigusul vulgar 178
Pemfigusul vulgar, aspect clinic 178
Pemfigusul vulgar, diagnostic 181
Pemfigusul vulgar, tratament 182
Peptidele antimicrobiene 33
Permeabilitatea mucoasei bucale28
Pigmentațiile melanice 86
Planșeul bucal 6
Procesul neoplazic 117

Procesul preneoplazic 117
Produsele cosmetice 207
Proteina Rb 123
Protooncogenele 120

R

Reacții alergice de contact 206
Reacții alergice de tip anafilactic (tip I) 192
Reacții alergice generale 191
Reacții alergice generale, diagnostic 192
Reacții lichenoide 155
Reacții lichenoide sau keratozice de contact 208
Reacții purpurice și hemoragice 196
Reacțiile alergice, tratament 205
Remodelarea tisulară 61
Reparație și reversibilitate în oncogeneză 124
Riscul degenerativ al leucoplaziei 103

S

Saliva 40
Sarcoidoza 239
Sarcoidoza cutanată 239
Sarcoidoza, leziunile bucale 239
Semnele clinice ale malignizării 133
Sindromul Behçet, aspect clinic 231
Sindromul Behçet, complicații 232
Sindromul Behçet, diagnostic 232
Sindromul Behçet, etiopatogenie 231
Sindromul Behçet, tratament 233
Sindromul Lyell 201
Sindromul Melkersson Rosenthal 239
Sindromul Melkersson Rosenthal, diagnostic 241
Sindromul Melkersson Rosenthal, etiologie 240
Sindromul Melkersson Rosenthal, histopatologie 241
Sindromul Melkersson Rosenthal, tratament 242
Sindromul Stevens-Johnson 201
Sistemul imun comun al mucoaselor 33
Stări premaligne 90
Stare precanceroasă 89
Stomatita anafilactică sistemică 193
Stomatita de contact (stomatita atopică) 196
Stomatoscopia 135
Stratul bazal 10
Stratul cornos 14
Stratul granular 14
Stratul spinos 13
Substanțe și produse alergizante 206
Superfamilia Cadherinelor 45
Superfamilia Imunoglobulinelor 45
Superfamilia Integrinelor 45
Superfamilia Selectinelor 45

T

Testele epicutanate 211
Tipuri de leziuni buloase 173
Tipurile de epitelii ale cavității bucale 8
Tiroida lingual 82
Toleranța imunitară 37
Torusul palatin și mandibular 86
Toxidermiile buloase 202
Trăsăturile celulei maligne 123

Ț

Țesutul limfoid al glandelor salivare 43
Țesutul limfoid gingival 43
Țesuturile limfoide ale cavității bucale 41

V

Variații anatomice normale 78
Varice sublinguale 84
Vindecarea plăgilor 61

Z

Zonele de maxim risc ale cavității bucale 91
Zonula adherens 20

Dr. Șerban Țovaru
DDS PhD, medic primar stomatolog, Doctor în medicină, Conferențiar universitar, Șeful disciplinei de Medicină-Patologie Orală, Facultatea de Medicină Dentară, UMF "Carol Davila" București

Dr. Mihaela Țovaru
MD, PhD, medic specialist dermatolog, Doctor în medicină, Asistent universitar, Disciplina de Dermatologie, Facultatea de Medicină Dentară, UMF "Carol Davila" București

Dr. Mariana Costache
MD, PhD, medic primar anatomo-patolog, Doctor în medicină, Șef de lucrări Catedra de Anatomie Patologică, Facultatea de Medicină, UMF "Carol Davila" București

Dr. Federica Demarrosi
MD, DDS, PhD, medic stomatolog, asistent universitar, Departamentul de Medicină Orală, Facultatea de Medicină, Universitatea Milano, Italia

Dr. Ioanina Pârlătescu
DDS, medic stomatolog, asistent universitar, Departamentul de Medicină Orală, Disciplina de Medicină-Patologie Orală, Facultatea de Medicină Dentară, UMF "Carol Davila" București

vol. 1
ISBN 978-973-88795-0-8
ISBN 978-973-88553-6-6